

### Gastrointestinal Kanserlerin Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Necdet ÜSKENT\*  
Mehmet DANACI\*

#### GİRİŞ

Genel olarak gastrointestinal kökenli adenokanserlerin kemoterapisinde son iki dekatta kaydedilen gelişmeler hedeflenen düzeye ulaşmamıştır. Değişik kombine kemoterapi şemaları ile, cevap oranında artış sağlanabilmekle birlikte, sürvideki uzama anlamlı olmamaktadır, örneğin, onkolog ve epidemiyolojistlerin en çok ilgisini çeken gastrik kanserlerde, tipik bir kombinasyon ile %30-50 arasında cevap alınabilmektedir (34). Ancak son on yılın büyük randomize prospektif çalışmalarının ortalaması alınır, ancak %2-12 arasında tam cevaba (complete response) ulaşabildiği görülür (3). Dissémine kanserli bir olguda uzun süreli hayatta kalım, ancak tam remisyona ulaşabilmekle mümkündür. Aşağıda sıralanan bu yeni yaklaşımlar bu arayış içerisinde.

#### 1. Ototog Kemik İliği Transplantasyonu

Kemik ilgi transplantasyonu, çeşitli refrakter solid tümörler ve hematolojik malignitelerde, myelosupresif kemoterapötik ajanların yüksek dozlarla çıkarılabilmesine olanak sağlamıştır. Gastrointestinal kanserler içerisinde kolorektal kanserlerin bu yaklaşıma uygun görülmesi kemik ilginin ileri evrelerde dahi tutulmaması nedeniyledir. Leff ve arkadaşları, otolog kemik iliği transplantasyonu desteğinde yüksek doz melphalan (180 mg/m<sup>2</sup>) uyguladıkları 20 kolorektal kanserli hastada %45 oranında cevap sağladıklarını bildirmiştir (1). Ancak 3 olguda tam cevaba ulaşabilmiştir. Fay yüksek doz thiotepa kullandığı 22 olguda aldığı cevabın oranını %59 olarak bildirmektedir (2). Bu seride tam remisyona 1 olguda ulaşabilmiştir. Her iki çalışmada da gastrointestinal toksisite önemli derecede olmuş ve yoğun destek tedavisi gerektirmiştir. Bu serilerde kaydedilen median sürvinin 198 gün olması, belirgin bir sürvi avantajının sağlanmadığını göstermektedir. Spesifik bir tümör tipine aktivitesi, standart dozlarda kanıtlanan kemoterapötik

ilaçların kombinasyonunun OKİT desteğinde yüksek dozlarda kullanılması önerilmiş, bu amaçla esorubicin, anguidine, acivicin, methotrexate kombinasyonları denenmiştir. Ancak, hiçbirinden alınan sonuçlar ümit verici olmamıştır (3). Armitage, yüksek doz melphalan tedavisinin, tümör hacminin az olduğu erken evrelerde yapılmasının sürviyi uzatacağını ileri sürmektedir (3). Ancak, tümör biyolojisi ve "cell-kill" teorisi göz önünde tutulursa, yüksek dozlarda dahi ancak sabit bir oranda tümör hücrelerinin yok edilebileceği, bu nedenle tek bir uygulama ile tüm tümör hücrelerinin eradike edilemeyeceği gerçeği ortaya çıkar. OKİT yönteminin başarıya ulaşması ancak bir olguda bir çok kere tekrarlanmasıyla mümkün olabilir. Bazı merkezler bu multipl uygulama programını yürütmektedir.

Son yıllarda, T hücrelerinden üretilen ve GM-CSF (granulocyte-monocyte colony-stimulating factor) adı verilen bir faktörün, hemopoetik progenitor hücrelerde proliferasyon ve diferansiyasyon yapıcı özelliği saptanmıştır. Günlük GM-CSF infüzyonları ile periferik nötrofil ve monosit sayısında önemli bir artış gözlenmiştir (5). Daha saf olarak hazırlanan G-CSF'den kemoterapi ile oluşan mielosupresif periyodu kısaltması nedeniyle yararlanılmaktadır. Halen Faz II ve Faz III düzeyindeki klinik araştırmalarda, yüksek doz kemoterapinin G-CSF desteğinde, kısa aralıklarla uygulanabilirliği araştırılmaktadır. İntensif bir kemoterapi uygulamasından sonra dahi G-CSF ile, 10 gün içinde myelopoezisin sağlanabilmesi, yakın bir gelecekte Gm-CSF infüzyonlarının, otolog kemik iliği transplantasyonlarının yerini alabileceğini düşündürmektedir (6).

#### 2. Hepatomalarda Radyoaktif Antikor Tedavisi

Önceleri Hodgkin'li dokuyu ayırt etmek için diagnostik amaçla geliştirilmiş olan bir antikorun hepatomalı karaciğer dokusunda çok miktarda olan ferri-

\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

ini tanıdığı ortaya konduktan sonra, Order ve arkadaşları I 131 ile işaretlenmiş anti-ferritin antikorunu kullanarak hepatoselüler kanseri tedavi etmeyi amaçladılar (4). Bu yöntem 3 ayrı protokol çalışmasına neden oldu. External beam radyoterapi ve 5-FU+doxorubicin kemoterapi kombinasyonu uygulanan olguların bir kısmına I 131 anti-ferritin antikor tedavisi ilave edildi. Cevaplar kompüterize tomografi ile rezidü tümör hacminin hesaplanması şeklinde yapıldığında, olguların hemen hemen yarısının (%48) tedaviye yanıt verdiği gözlemlendi. Tam cevap %7, kısmi cevap %41 olarak belirlendi (4). Bu sonuçlar önemli bir gelişme olarak benimsenip ilgi toplarken, olguların aynı zamanda eksternal beam radyasyon ve kemoterapi ile tedavi edilmiş olması antikor tedavisinin etkinliği konusunda kuşklara yol açmaktadır. Son çalışmasında Order I 131 yerine, beta ışını yayan 90-yitrium-antiferritin kullandıklarını, bu şekilde I 131'in total vücut ışınlanması etkisinden kaçındıklarını bildirmektedir (7).

### 3. İntraoperatif Radyoterapi (İORT)

Operasyon sırasında radyoterapi uygulama tekniği ilk defa 1909'larda tarif edilmekle birlikte, teknik zorluklar nedeniyle ancak belirli birkaç merkezde günümüzdeki düzeye getirilebilmiştir. Operasyon odasında radyoterapi cihazı veya radyoterapi merkezinde bir operasyon odası bulundurulması zorunluluğu, teknik güçlüklerin başında gelmektedir. tORT ile komşu normal dokulara zarar vermeden kanserli dokuyu ışınlamak mümkün olabilmektedir. Bu şekilde external beam radyoterapiden daha yüksek dozlarada çıkabilmek olasıdır.

tORT konusundaki klinik araştırmaların büyük bir kısmı, gastrik kanserlerde Japonlar tarafından yürütülmektedir (8,9,10). Tümör yatağını ve major lenf zincirlerini kapsayan pentagonal tedavi alanına betatron ve yüksek enerji elektronları kullanılarak, tek doz 2800-4000 Rad verilmesi genellikle tercih edilen bir yöntem olmaktadır. Abe II ve III. evredeki gastrik kanserlerde tORT ile sadece cerrahi uygulanan gruba göre sürvi avantajını sağladığını bildirmektedir (10). Evre IV gastrik kanserlerde İORT ile alınan sonuçlar ise daha ilginçtir. Sadece cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilen grupta 5 yıllık sürvi %0 iken, İORT alan grupta %19,5'a yükselmektedir (11).

İORT inopere pankreas kanserlerindedeki kullanılmıştır. Shipley, external beam XRT ve rezeksiyon ile kombine uyguladıkları 37 olgudan 11'inde hastaliksiz sürviyi 16,5 ay olarak belirlemiştir (11,12). İlginç olarak, radyosensitizan Misonidazole ve İORT'nin kombine edildiği grupta lokal nükse rastlanmamıştır. Nishimura, üçü radikal rezeksiyon 33'ü ise bypass cerrahisi yapılan 36 hastaya İORT uyguladığını, ağrı kontrolünün %50 olguda sağlanabildiğini bildirmiştir (12). Ancak, evre IV hastalarda ortalama sürvi sadece 4,6±2,6 ay olmuştur.

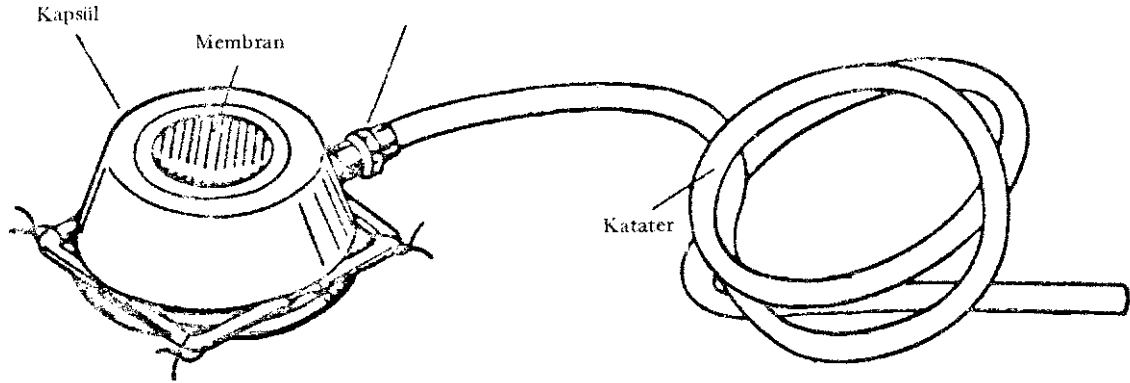
İORT safra yolları kanserlerinde de ümit vaat etmektedir. Japonlar İORT'yi safra yolları kanserlerinde tek başına, Mayo kliniğinde ise external beam XRT ile kombine kullanmışlar ve sürvide uzama gözlemişlerdir (8,10,13). Bu uygulamada, komplikasyon olarak extrahepatik safra yolları sklerozu gelişebilmektedir.

İORT inopere, veya radikal rezeksiyon yapılmamış kolorektal kanserler, lokal nüks eden rektum kanserlerinde özellikle başarılı olmuştur (8,14). Mayo kliniğindeki bir çalışmada, lokalize kontrol olguların %85'inde, sürvi avantajı ise %67'sinde sağlanmıştır (20). Preoperatif 4500 RAD XRT uygulanan 24 olguyu 4 hafta sonra cerrahi eksplorasyon ve İORT yapılmış, lokal kontrol olguların %85'inde sağlanabilmiştir. Ancak bu pahalı ve agresif lokal tedavilere ve yüksek oranda sağlanan lokal kontrole rağmen, bir çok hastada, daha sonra uzak metastazların ortaya çıkması İORT'nin tedavi değerini başka prospektif randomize çalışmaların sonucuna bırakmaktadır.

### 4. Hepatik Metastazların İntraarteriel Kemoterapi ve Radyoimmünoterapi ile Tedavisi

Kolorektal ve gastrik kanserlerde sıklıkla görülen hepatik metastazların intraarteriel kemoterapisi, subkutan yerleştirilen ve multiple kullanıma olanak sağlayan pompalı kateterlerin (implanto-cath) kullanıma girmesi ile önemli aşama kaydetmiştir (Şekil 1). Anjiyografik olarak hepatik veya gastroduodenal arterlere yerleştirilen, ilacın verildiği membranlı eksternal pompaları ise subkutan olarak göğüs veya karın duvarında olabilen bu perkütan kateterleri kullanan çeşitli merkezler, konvansiyonel kemoterapi ile elde edilen cevap oranlarının çok üzerinde remisyon sağladıklarını bildirmektedirler (15).

Farmakolojik çalışmalar, hepatik arter infüzyonları kullanıldığında, ilacın hepatik ekstraksiyonunun daha fazla, sistemik dolaşımdaki düzeyinin ise daha az olduğunu göstermektedir (16). Radyoaktif işaretli mikropartiküllerin kullanılması ile ilacın karaciğer içi dağılımını ayrıntılı olarak izlemek mümkün olabilmektedir (17). İlk yapılan faz II çalışmalarında cevap oranları %20-38 arasında değişmektedir (15). Geniş bir spektrumda gözlenen bu cevap farklılığı, çok muhtemelen hasta seçimi, ilaç uygulama şekli ve süresi ile cevap kriterlerinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda iki randomize ve kontrollü çalışma bu konuyu aydınlatmaya yönelmiştir. Bunlardan birisi Memorial Sloan Kettering kanser merkezinde karaciğer metastazlı kolorektal kanserli olgularda gerçekleştirilmiştir. Laparotomi sırasında hepatik artere ve santral bir vene kateter yerleştirilen hastalar, İV veya hepatik arter infüzyonu ile FUDR (fluorodeoxyuridine) alacak şekilde iki gruba randomize edilmiştir. Cevap oranı intraarteriel grupta %50 olurken, İV



Şekil-1. Intraarteriel, intravenöz ve intraperitoneal yerleştirilebilen Port-A-Cath.

tedavi gören grupta %20'de kalmıştır. Ayrıca, sistematik tedaviye yanıt vermeyen olguların intraarteriel tedaviye kaydırılmasıyla %58'inde cevap gözlenmesi oldukça anlamlı bulunmuştur (18).

ikinci randomize kontrollü çalışma Kuzey Kaliforniya Onkoloji grubu tarafından gerçekleştirilmiştir. 7c76'sı İV, 7o67'si intraarteriel yolla FUDR verilen 143 olgunun, arteriel tedavi gören kolunda parsiyel cevap %42, İV tedavi gören kolunda ise %9 olarak belirlenmiştir (19). Her iki çalışmada da toksisite ihmal edilir düzeyde kalmış, transaminaz düzeylerinde geçici bir yükselme ve gastritis dışında önemli bir komplikasyona rastlanmamıştır.

Kemoterapötik ajanların, intraarteriel yoldan etkin, güvenilir ve komplikasyonsuz bir şekilde uygulanabilirliği ortaya konduktan sonra, radyoaktif madde, monoklonal antikor, immüno-potansiyatör madde ve ricin gibi sitostatik ajanların aynı yoldan kullanılabilirliği araştırıldı. Buchegger ve arkadaşları anti-CEA Mab 35 monoklonal antikoruna 100 mCi I 131 bağlayarak Hepatik arterden verdiklerinde tümör radyasyon dozunun 2500 RAD'a kadar çıktığını saptadılar. 6-21 ay arasındaki gözlemlerde belirgin bir yan etki görülmeyen ve kısmi regresyon sağlanan olgular halen izlemede olduğundan kesin bir sonuca varmak için henüz erkendir (20). Osaka kanser merkezinde, hepatomalı 10 hastaya, streptococcus hemolyticus'un Su straininden elde edilen bir immüno-potansiyatör olan OK-432 ile doxorubicine kombinasyonu hepatic arterden verilmiş ve 9 hastada tümörün nekroze olduğu gözlenmiştir. Tümör kesitlerinde çok miktarda lenfosit infiltrasyonuna rastlanmış ancak lenfositlerin tümör hücrelerine direkt sitostatik etkileri konusunda kesin bir delil saptanmamıştır (21).

Mc Kenzie, intrahepatik ricin ve ricin-antibody konjugat infüzyonları ile karaciğer içindeki metastatik depositlerin süratle gerilediğini gözlemiştir (22). Kagoshima, hipervasküler olan hepatic tümörlerde iodized oil ile kombine edilmiş mitomycin-C'nin daha selektif tutulduğunu göstermiş ve bu yöntemle 33

hastanın 14'ünde remisyon sağlandığını bildirmiştir (23). Okuna ise değişik bir yöntem kullanılarak, hepatomalı bir hastada splenektomi materyelinden kültürü edip interleukin-2 ile aktive ettiği L A K hücrelerini hepatic arterden infüze etmiş ve tümör hacminde gerileme kaydetmiştir (24).

Karaciğerde 1 mm'den küçük metastatik depositlerin kanlanmayı portal venden, 5 mm'den büyük metastatik odakların ise hepatic arterden sağladığı hemodinamik çalışmalar ile belirlendiğinden, bazı merkezler intraportal adjuvan kemoterapiye yönelmişlerdir. Radikal cerrahi rezeksiyon uygulanmış 446 olgunun katıldığı çok merkezli bir randomize çalışmada intraportal adjuvan kemoterapi (5-FU+mitomycin-C) alan grupta, 36 aylık izlemede, nüks oranı kontrole göre %50 az olmuştur (25).

Ancak, bütün bu yüz güldürücü sonuçlara rağmen, intrarteriel tedavinin sadece palyatif amaç taşıdığını ve eninde sonunda tümörün karaciğerde veya diğer bir metastatik odakta ilerleyeceğini bilmek ve kuratif olmayan bu pahalı tedavi modalitelerini uygulamadan evvel yarar ve zarar dengesini iyice hesaplamak gerekir. Yöntemin standart bir tedavi olarak kabul edilebilirliği henüz tartışmaya açıktır.

### 5. Monoklonal Antikorlar ile Tedavi

Murin modellerde Gİ kanserlere karşı hedeflendirilmiş monoklonal antikorlar üretmek son yıllardaki terapötik yaklaşımlardan birisidir. Pressman kemoterapötiklerin monoklonal antikorlara bağlanabileceğini, buna karşın farmakolojik ve immüno-lojik aktivitelerini yitirmeyeceklerini göstermiştir (26,27). Monoklonal antikorlar, daha önce belirlenmiş olan bir kanser belirleyicisine yönelerek (Marker) bereberinde kemoterapötik ilacıda taşıyacağından, bu yaklaşım, potansiyel bir başanın eşindedir. Antikor genellikle ricin ve difteri toksini gibi protein toksinleri ve daunomycine gibi ajana bağlanmaktadır. Gastrointestinal karsinomalarda, aktiviteleri gösterilmiş başlıca monoklonal antikorlar Tablo 1'de yer almaktadır. Klinik çalışmalar henüz faz 1 aşamasındadır.

Tablo - 1

Gastrointestinal Aktiviteleri Gösterilmiş  
Monoklonal Antikorlar

Monoklonal Antikor	Reaktif Antijen
8 72.3	Mucin
19-9	Glycoprotein
17-1A	Bilinmeyen Protein
NP 1-4	CEA
COL 1-5	CEA
DU-Pan-2	Glycoprotein, CEA

Sears, monoklonal 17-1A kullandığı 40 hastada toksisitenin ürtiker bulantı ve diyare olduğunu, hastaların 6'sında tümör hacminde belirgin bir azalma gözlemlendiğini bildirmektedir (28,29). Diğer bir çalışmada kolon metastatik adenokarsinomlu 27 hasta 17-1A ile tedavi edilmiş, ancak birlikte makrofajları aktive edebilmek amacıyla gamma interferon verilmiştir. Bu yaklaşımla olumlu bir cevap sağlanamamıştır (31). Frodin MoAb 17-1A ile metastatik kolon kanserli 8 hastadan 2'sinde objektif gerileme, 4'ünde stabilizasyon sağladığını, Douillard ise yaygın metastatik kolorektal kanserli 20 hastada IgG 2A-17-1A monoklonal antikor ile %50 oranında cevap aldığını ileri sürmektedir (30,31).

Bu öncü çalışmalar kanser tedavisinde yeni bir devrin açılışında müjdeliyorsa da, onkogenezi mekanizması ve moleküler biyolojideki bilinmeyenler, monoklonal antikorların klinikte etkin bir şekilde kullanılabilmesi için, daha çok yol alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

## 6. LAK Hücreleri ve İnterleukin - 2

Gastrointestinal kanserlerde interferonlar ile alınan sonuçların hayal kırıklığı yaratması, yeni adoptif immünoterapi yöntemlerini arayışa yöneltti. Murin tümör modellerinde LAK hücreleri (lymphokine activated killer cells) ve interleukin-2 (IL-2) ile karaciğer ve akciğer metastazlarında regresyon gözlenmesi üzerine Rozenberg insanlarda bir faz I klinik çalışması başlattı. Kanserli hastaların periferik kanından lökositlerle ayırdığı mononükleer hücreleri IL-2 ile inkübe ettikten sonra yeniden hastalara verdi (32). 10 kolorektal kanserli hastada yüksek doz otolog LAK'a yanıt alınamayınca, bu kez, LAK hücreleri ile TL-2'nin birlikte verilmesi ikinci bir çalışmada yapıldı. Tedaviye refrakter 25 hastaya  $1-18 \times 10^{10}$  otolog LAK hücresi ve  $10^4-10^5$ /kg/8 h IL-2 enjeksiyonları birlikte yapıldı. 10 hastada objektif gerileme kaydedildi (33). Melanoma, hepatoma ve renal sel karsinomlu hastalarda benzer uygulamalar ile daha yüksek gerileme oranları kaydedildi (33). Bu preliminere çalışmalar, LAK hücreleri ve IL-2 ile sağlanan adoptif immünoterapinin antitümör etki sağlayabileceğini göstermektedir.

## 7. Tümör Nekroze Eden Faktör (TNF)

Aktive edilmiş makrofajlar tarafından salgılanan bu faktör, bazı hayvan tümörlerinde hemorajik nekroza neden olması ile dikkati çekmiştir (5).

Antitümör etkisinin yanında, hücre büyüme regülasyonu, polymorfnükleer lökositleri aktive etmesi ve prokoagülasyon aktivitesi gibi fonksiyonları vardır. İn vitro etkileri tümör hücre kültürlerinde gösterilmiştir. İn vivo olarak ilk faz I çalışmaları yürütülmektedir. Metastatik kanserli 40 olgudaki tek yan etki ateş ve titreme olmuştur. Faz II çalışmalar tümör regresyonunda ne kadar etkili olduğunu gösterecektir.

## 8. intraperitoneal Radioimmünoterapi

Özellikle gastrik kanserlerin sıklıkla omentum ve dissimine periton metastazları yapması intraperitoneal uygulamaya ilgiyi çekmiştir. Sitostatiklerin intraperitoneal uygulamaya girmesi yeni değildir. İntravenöz sodyum tiosulfat desteğinde  $270 \text{ mg/m}^2$  gibi yüksek dozlara çıkılabilen intraperitoneal cisplatinum ile periton metastazlarının gerilediği gözlenmiştir (34). Nefrotoksisitenin önemli bir sorun oluşturmadığı bu uygulamada sürvinin anlamlı ölçüde uzamadığı görülmüştür. Hagiwara, uzun süreli etki sağlamak amacıyla karbon partiküllerine bağladığı intraperitoneal mitomycin-C ile gastrik kanserli 64 hastanın %58'inde remisyon sağladığı bildirilmektedir (34).

Daha ilginç bir intraperitoneal tedavi yöntemi radioimmünoterapi'dir. Riva tarafından gerçekleştirilen bu yaklaşımda 7'si DUKES D, ve 3 u DUKES C evresindeki 10 hastaya AUA ve FO 2305 monoklonal antikorlarına bağlı  $92 \text{ mCi } ^{131}\text{I}$  intraperitoneal yoldan verilmiştir. Tümör radyasyon dozunun  $1700-3200$  arasında değiştiği belirlenmiş ve 8 hastada 4-12 ay süreli parsiyel cevap gözlenmiştir (35).

## 9. Yüksek Doz Leucovorin ve 5-Fluorouracil

Leucovorin, 5-FU için target enzim olan thymidilate synthetase ile kompleks yapar. Bilindiği gibi 5-FU'nun thymidilate synthetase'ı inhibe etmesi için fluorodeoxyuridylate (FDUMP) şekline anabolize olması gerekir. FDUMP, TS+Leucovorin kompleksiyle daha sıkı birleştikinden 5-FU'nun sitotoksitesini artırır. Bu teorisinin klinik yaklaşımları, kolon ve mide kanserlerinde uygulanmıştır. Machover, 26 hastanın 13'ünde cevap sağladığını bildirmektedir (34). Roswell Park'ta yapılan bir çalışmada bunu destekler niteliktedir. Daha önce intensif kemoterapi görmüş ve tedaviye rezistan kabul edilen 17 olgunun 3'ünde tam remisyon sağlanmış olması bu tedavi modalitelerine ilgili çekmiştir. Halen Swong, bir faz II çalışmayı yürütmektedir.

## SONUÇ

İleri evrelerdeki gastrointestinal adenokanserlerin tedavisi konusundaki son yaklaşımlar, geniş bir literatür taraması ile, komprime özetler halinde sunulmuş, her konunun tartışması kendi başlığı altında verilmiştir. Konunun nüvesini adenokanserler olduğundan, karsinoid tümörlerde somatostatin ve analoglarının kullanılması gibi endokrin manipulasyonlar konu dışı bırakılmıştır. Özellikle, gastrik ve kolorektal kanserlerde intraarteriel radyokemoterapi ve

intraperitoneal radioimmünoterapi ile sağlanan başarı küçümsenmeyecek boyutlardadır. Tümör nekroze eden faktör, LAK hücreleri, interleukin-2 ve S.C devamlı infüzyon şeklinde uygulanan gamma-interferon tedavileri henüz faz II aşamasında olmakla birlikte, sonuçlar ümit vermektedir. Kanser tedavisine yönelik, bu son derece pahalı ve komplike yöntemlerin, yakın bir gelecekte radikal çözüme ulaşacağı ve araştırmacılar tarafından gösterilen maddi ve manevi fedakârlığı karşılayacağı inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Leff RS: Phase II Trial of high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for metastatic colon carcinoma. *J.clin. oncol.* 4:1586-1591, 1986.
2. Fay JF: Treatment of metastatic colon carcinoma with intensive thiotepa and autologous bone marrow transplantation. New York, Park Row 1987.
3. Armitage J: New frontiers in cancer chemotherapy? *J.Clin. Oncol.* 4:1577-1578, 1987.
4. Order SE: Hepatoma: Model for radiolabelled antibody in cancer treatment NCI Monogr. 3:37-41, 1987.
5. Solovera J: The clinical use of lymphokines: current status. *Drugs Today.* 24:597-612, 1988.
6. Goopman J: Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on myelopoiesis. *N. Engl. J. Med.* 317:593-598, 1987.
7. Order SE: 90 Yttrium anti-ferritin-A radiolabelled antibody *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:277-281, 1986.
8. Gunderson L: Intraoperative External beam irradiation. *Curr. Prob. Cancer.* 7:1-93, 1983.
9. Sindelar VVF: Experimental and clinical studies with intraoperative radiotherapy. *Surg. Gynecol Obstet.* 157: 205-219, 1983.
10. Perry MC: A selective update on gastrointestinal cancer. *Seminars in Oncology.* 15:189-192, 1988.
11. Shipley WU: Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma. *Ann.Surg.* 200:289-296, 1984.
12. Nishimura A: Intraoperative radiotherapy for advanced carcinoma of pancreas. *Cancer* 54:2375-2384, 1984.
13. Gunderson LL: Intraoperative and external beam irradiation with or without resection: Mayo Clin Proc. 59:691-699, 1984.
14. Teppic JE: Intraoperative electron beam radiotherapy in the treatment of unresectable rectal cancer. *Arch. Surg.* 121:421-423, 1896.
15. Ensminger WD: Intraarteriel chemotherapy for the treatment of hepatic metastases, in *De Vita Cancer: Principles and Practices of Oncology* Ed.Z.Philadelphia, Lippincott, 1987.
16. Ensminger WD: A clinical pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-FUDR and 5-FU, *Cancer. Res.*38:3784-3792, 1978.
17. Kaplan WD: Radionuclide Angiography to predict patient response to hepatic artery chemotherapy. *Cancer, treat. Rep* 64:1217-1222, 1980.
18. Kemeny N: Intrahepatic or systemic infusion of FUDR in patients with liver metastases from colorectal carcinoma *Ann. Intern. Med.*107:459-465, 1987.
19. Hohn D: The NCOG Randomized Trial of Intravenous use intrahepatic FUDR. *Proc. Am.Soc.Clin. Oncol.* 6:85, 1987.
20. Buchegger F: Localisation of radiolabelled monoclonal anti-CEA antibodies and fragments in colon carcinoma. *Int.J.Cancer* 41:127-134, 1988.
21. Imaoha S: Immunochemotherapy in human hepatocellular carcinoma using the streptococcal agent OK-432. *J.Clin. Oncol*4:1645, 1986.
22. McKenzie FC: Regional Cancer Therapy with ricin and ricinantibody conjugates. Workshop Progress in Regional Cancer Therapy 1.Nov.3rd-5th. Vienna, 1988.
23. Kagoshima H: Cancer chemotherapy and Biological Modifiers, Annual 9, Elsevier-New York-Oxford, 1987, p.268.
24. Okuno K: Treatment of unresectable Hepatoma via selective arterial infusion of LAK cells, generated from autologous spleen cells. *Cancer,* 58:1001, 1986.
25. Laffer U: Randomized multi-center trial on adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer, Workshop Progress in regional cancer therapy 1.Now.5rd-5th, Vienna, 1988.
26. Gallager WJ: Monoclonal Antibody Ricin a chain conjugates *J.Surg. Res.*40:159-166, 1986.
27. Herlyn DM: Monoclonal Anticancer Carcinoma Antibodies *Int.J.Cancer.* 27:769-774, 1981.
28. Searj HF: Effects of Monoclonal Antibody Immune Therapy on Patients with Gastrointestinal Adenocarcinomas. *J.Biol Res.Modif.* 3:138-159, 1984.

29. Weiner LW: Phase I Trial of Murine Monoclonal Antibody Administration Preceded by Recombinant Gamma Interferon Therap. *Pro. Am. Soc. Clin. Oncol.* 5:225, 1986.
30. Douillard JY: Immunotherapy of Gastrointestinal Cancer with Monoclonal antibodies. *Med. Oncol. Tumor. Pharmacother.* 3:141-146, 1986.
31. Verril H: Monoclonal Antibodies in Gastrointestinal Cancer. *Seminars in Oncology.* 15:174-188, 1988.
32. Rosenberg SA: Observations on the Systemic Administration of Autologous Lymphokine-Activated Killer Cells and Recombinant IL-2. *N.Eng. J. Med.* 313:1485-1492, 1985.
34. Mac Donald JS: Chemotherapy of Advanced Gastric Cancer Present Status, Future Prospects. *Seminars in Oncology.* 15:42-49, 1988.
35. Riva P: Intraperitoneal Radioimmuno-therapy with Radiolabelled Monoclonal Antibodies in Colon Cancer. *Workshop: Progress in Regional Cancer Therapy 1, Vienna, Nov. 3rd-5th, 1988.*