

# Malign Karaciğer Tümörlerinin Tedavisinde İntraarteriyel Kemoterapi

INTARAARTERIAL CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT LIVER TUMORS

Erol EROĞLU\*, Süleyman ORAL\*\*, Oktay ÖKSÜZ\*\*\*

\* Dr. Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi, Asistan,

\*\* Dr. Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi, Şef,

\*\*\* Dr. Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi, Şef Muavini, ANKARA

Karaciğerin primer ve metastatik (kolorektal karsinom) tümörleri tedavi açısından günümüzde de hekimleri zor durumda bırakmaktadır. Tedavi edilmediğinde primer karaciğer tümörlerinde sağ kalım sempoimlarının başlamasından sonra 4 ay, tanı konulduktan sonra ise yaklaşık 2 ay kadardır (1). Yayınlanmış bilgilere bakıldığında bu sürenin 2 ile 6 ay arasında değiştiği görülmektedir (1,2,3). Benzer sağ kalım süreleri karaciğer metastazlı kolorektal karsinomlu olgular için de söz konusudur. Tedavi edilmeyen olgularda sağ kalım süreleri 2-12 ay arasında bildirilmektedir (2,4-6). Her iki grup için en etkin tedavi cerrahi eksizyondur. Primer karaciğer tümörlerinin ancak %10-30'luk bir bölümü rezeke edilebilirken, karaciğer metastazlı kolorektal karsinom olgularının ise metastazlarının %10-15'i cerrahi olarak çıkarılabilir (1,3,6-8). Bu olguların çok büyük bir kısmının cerrahi dışındaki yöntemler ile tedavi edilmesi gerektiği görülmektedir. Sistemik kemoterapi bu amaçla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak cerrahi olarak çıkarılamayan primer karaciğer tümörleri ve kolorektal karsinom metastazlarında uygulanan sistemik kemoterapi sonuçları yüz güldürücü değildir. Hepatosellüler karsinomlu olgularda çeşitli ajanlar ile elde edilen sağ kalım süreleri 6-9 ay arasında sınırlı kalmaktadır (1,3,9). Karaciğer metastazlı kolorektal karsinomlu olgularda ise %10-30 arasında değişen yanıt oranları bildirilirken sağ kalımda anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır (7,10-14). Sistemik tedavi ile elde edilen bu başarısız sonuçlar 1960'lardan bu yana intraarteriyel kemoterapi kavramını gündemde tutmuştur. Özellikle 1980'lerde vücuda implante edilebilen kateter ve port sistemlerinin geliştirilmesi ile birlikte intraarteriyel kemoterapi yeniden popülerite kazanmıştır.

## İntraarteriyel Kemoterapi

İntraarteriyel kemoterapi ile ilgili ilk makale Bierman ve Klopp tarafından yayımlandıktan sonra 1953'te Sullivan baş boyun tümörlerinde intraarteriyel kemoterapi ile ilgili tedavi sonuçlarını bildirdi (6). İntraarteriyel hepatik infüzyonu ile ilgili ilk tedavi sonuçları da Clarkson, Ecker ve Klopp tarafından yayınlandı (1,6,10). Ancak kullanılan rijid teflon kateterler pekçok komplikasyona neden oluyordu. 1970'lerin sonunda silikon kateterlerin ve implantabl port sistemlerinin ortaya çıkması ile beraber intraarteriyel kemoterapi tekrar güncellik kazandı. Özellikle taşınabilir infüzyon pompalarının geliştirilmesi bu tedavi yönteminin popüleritesini daha da arttırdı (10).

Sistemik kemoterapi uygulamalarına göre bölgesel kemoterapi uygulamalarının elde edilecek yanıt oranlarını arttıracığı ve sağ kalım sürelerini uzatacağı düşünülmüştür. Özellikle karaciğer tümörlerinde bölgesel kemoterapi uygulamasının bazı avantajları vardır. Bu avantajları şöyle sıralayabiliriz:

1. İzole perfüzyon, düşük doz, yüksek konsantrasyon:

Normalde karaciğer dokusu kan akımının %75'ini portal venden, %25'ini ise hepatik arterden alır. Ancak karaciğer tümörlerinde kanlanma hemen tamamen hepatik arterden sağlanır. 3 mm'nin üzerindeki tümöral oluşumların kanlanmasını hepatik arteriyel dolaşım aracılığıyla sağladığı gösterilmiştir (1,4,6,8,15-18). Karaciğer tümörlerinde dolaşımın bu özelliği izole perfüzyon olanağını sağlar. İzole perfüzyon ile düşük ilaç dozlarına sistemik dolaşım ile sağlanabilenden çok daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşmak mümkündür. Sınırlı bir anatomik bölgede yüksek ilaç konsantrasyonu elde edebilmek intraarteriyel hepatik kemoterapinin en önemli avantajı olarak değerlendirilmektedir (4,18,19).

2. Artan ilk geçiş etkisi (first pass effect), doz yanıt eğrisinde en yüksek noktaya ulaşma, düşük sistemik toksisite:

Yüksek konsantrasyonda ilacı belirli bir anatomik sahaya uygulamak ile ilk geçiş etkisini arttırmak ve bu

Geliş Tarihi: 17.06.1995

Yazışma Adresi: Dr. Erol EROĞLU  
Ankara Onkoloji Hastanesi  
Genel Cerrahi  
ANKARA

sınırlı anatomik bölgede verilen doz ve elde edilen yüksek konsantrasyon ile doz yanıt eğrisinde sistemik uygulamaya göre daha yüksek noktalara ulaşmak mümkündür. Çünkü yeterli tedaviyi sağlayacak düşük dozlar ile daha az sistemik toksisite oluşacağı açıktır (4,18,19).

### 3. Antimetabolitlerin karaciğerde yakılması:

Pekçok antimetabolit karaciğerde yıkılırken yine sitotoksik etki olan metabolitleri aracılığıyla daha yüksek konsantrasyonda antimetabolit etki elde edilebilir (19,20).

### 4. Devamlı İnfüzyon

intraarteriyal kemoterapi ile sabit dozlarda antimetaboliti devamlı infüzyon şeklinde uygulayabilmek ve böylece daha yüksek düzeyde antitümör etki sağlamak mümkündür (19,21).

Özetlersek, intraarteriyal kemoterapi ile belirli bir bölgede sistemik dozlardan daha yüksek konsantrasyonda ve daha az sistemik toksisite ile daha iyi antitümör etki elde etmek mümkündür.

## Cerrahi Yöntem

Intraarteriyal hepatik infüzyonda iki ayrı yöntem önerilmiştir. Bunlardan birisi daha az kullanılan Seldinger yöntemi ile kemoterapi uygulaması iken diğeri laparotomi ile implantabl silikon kateterin yerleştirilmesidir. Kateterin yerleştirilmesinde önemli olan hepatik arteriyal dolaşımın %70 olguda normal olmasına karşın %30 olguda değişiklikler yani anomaliler oluşurmasıdır. Normal bir hepatik arteriyal dolaşımında laparotomi sonrasında karaciğer dışı metastazların olup olmadığı araştırılıp hepatoduodenal ligaman ve duodenum 1. kısmı, kısmi olarak mobilize edilerek gastroduodenal arter bulunur. Arterin distali bağlandıktan sonra genellikle longitudinal bir arteriotomi ile kateter hepatik arter ve gastroduodenal arterin birleştiği yere kadar uzatılarak tespit edilir. Karaciğerin eşit bir şekilde ilaçtan yararlandığını anlamak üzere ya fluorescein ya da metilen mavisi verilerek karaciğer gözlenir. Fluorescein kullanıldığında karaciğerin kanlanmasını izlemek için Wood lambası ile gözlemek gerekmektedir (6,10,12,19). Portun laparotomi kesisine uygun bir konumda cilt altına yerleştirilmesi ile işlem tamamlanır. Boyama sırasında dikkat edilmesi gereken bir başka noktada duodenum ve midenin boyanıp boyanmadığının gözlenmesidir. Eğer boyanıyorsa sağ gastrik arter veya var olan aberan dallar bağlanarak kesilmelidir.

Hepatik arteriyal dolaşımdaki anomalilerin varlığında karaciğerin uygun şekilde kanlanmasını sağlamak amacı ile bazı teknikler tarif edilmiştir : (1) iki ayrı kateterin kullanılması, (2) daha küçük olan hepatik arterin bağlanması, (3) vasküler anastomozlar, (4) eğer anatomi uygunsa splenik arterin kateterizasyonu (10,22).

## Kullanılan İlaçlar

Kolorektal karsinomda en etkin ilaç olan 5 Fluorouracil (5FU) karaciğer metastazlarında da aynı nedenle en sık kullanılan antimetabolittir (6,12,19,20). 5FU karaciğerde metabolize edilir. Bu da intraarteriyal kemoterapi ile karaciğerde yüksek ilaç düzeylerine ulaşılmasını sağlar. Sistemik dolaşımda daha düşük düzeyde ilaç bulunduğu mukozit, kemik iliği depresyonu, bulantı, kusma gibi toksik etkiler en aza indirilmiş olur (6). Bir diğer primidin analogu olan 5 Fluoro-2 deoxyuridine (FUdR)'in karaciğerden ve safra yollarından atılım oranı 5FU'dan daha yüksek olduğu için intraarteriyal kemoterapide daha sık olarak kullanılmaktadır (6,12,20). En çok kullanılan doz şeması 5FU için 500-700mg/gün, 14 gün devamlı infüzyon ya da 1g/m<sup>2</sup>/gün, 5 gün devamlı infüzyon, FUdR için 0.1-0.3 mg/kg/gün, 14 gün 24 saat infüzyon şeklindedir. 24 saat infüzyonun amacı siklusa spesifik olan bu ilaçların devamlı verilmesi ile yanıt oranlarının artacağı düşüncesidir (6,19).

Hepatosellüler karsinomda sistemik olarak pek çok ajan tek başına ya da kombine olarak uygulanmıştır. Intraarteriyal yolla uygulananlar ise genellikle 5FU, Mitomycin C, Doxorubicin ve Cisplatin'dir (9,23,24). Kolorektal karsinom metastazlarında olduğu gibi 5FU ve FUdR sıklıkla ve benzer dozlarda kullanılan ajanlardır (2,25). Ancak intraarteriyal kemoterapi ile Doxorubicin ve Cisplatin ile 5FU ve FUdR'a göre daha yüksek yanıt oranları elde edilmiştir (1,3,23,26,27).

## Toksisite ve Komplikasyonlar

Intraarteriyal kemoterapi ile oluşan toksisiteyi sistemik ve bölgesel olarak incelemek daha uygun olur. Sistemik toksik etkiler; oral stomatit, bulantı, kusma, diare, anemi ve trombositopeni olarak sayılabilir. Ancak bunlar sistemik uygulamaya göre daha az sıklıkla görülmektedir. Özellikle bulantı, kusma ve diare görüldüğünde doz azaltılarak bu toksik etkileri ortadan kaldırmak mümkündür (6,11,12,19,20,28). Lokal toksik etkiler 5FU ve FUdR'un özellikle metabolize edildikten sonra safra yolları ile atılmasına bağlı oluşan etkilerdir. Kimyasal kolesistit önemli bir toksik etki olabilir ancak kateterin yerleştirilmesi sırasında kolesistektomi de işleme eklenerek bu toksik etkiden kurtulmak mümkündür. Sklerozan kolanjit, kimyasal hepatit, karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına bağlı transaminazlarda ve alkalin fosfatazda yükselme, ilacın duodenuma ve mideye kaçması ile oluşan gastroduodenit en sık rastlanılan lokal toksik etkilerdir (6,11,12,19,20,28-30).

Kateter ve port sistemine ait komplikasyonlar ise arteriyal tromboz, arteriyal kanama, kateterin tıkanması, kateterin yerinden çıkması, kateter ve portun birbirinden ayrılması, portun tıkanması, port tamburunun

**Tablo 1.** İzole karaciğer metastazlı kolorektal karsinom olgularında intraarteriyal ve sistemik kemoterapinin randomize çalışmalarda yanıt oranları ve sağ kalım süreleri.

	Olgu Sunumu	Yanıt oranları (%)		Sağ kalım süreleri (Ay)	
		İAK	SK	İAK	SK
Kemeny (34)	98	62	20	17	12
Chang (18)	50	62	17	17	12
Hohn (35)	115	42	10	16.7	16.1
Martin (7)	69	48	21	12.6	10.5
MSKCC (36)	163	52	20	17	12
NCOG (37)	143	42	10	17	16
NCI (38)	64	62	17	20	11
Mayo Clinic (39)	74	54	21	13	10.5
Shah (40)	168	49	14	16	10

İAK: İntraarteriyal kemoterapi, SK: Sistemik kemoterapi, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NCOG: North California Oncology Group, NCI: National Cancer Institute.

yerinden çıkması, kateter ve portta gelişen enfeksiyonlar, portun üzerindeki cildin nekrozu, kateter ve porta karşı gelişen allerjik reaksiyonlar, vaskülitler, port kateter sisteminden ilaç kaçağı olarak sıralanabilir (25,26,28,31,32,33).

### Yanıt Oranları ve Sağ Kalım

İzole karaciğer metastazlı kolorektal karsinom olgularında yapılan pek çok çalışmada sistemik kemoterapi ile yanıt oranları %20-30'lar civarında kalmıştır (7,10-12). İntraarteriyal kemoterapi ile önceleri prospektif çalışmalar yapılırken daha sonra geniş seriler halinde sistemik kemoterapi ile karşılaştırmalı randomize prospektif çalışmalar yapılmıştır. Çoğu literatürde temel başvuru kaynağı olarak 4 randomize prospektif çalışmadan söz edilmektedir. Bunlar, Kemeny, Chang, Hohn, Martin ve ark.nın sistemik kemoterapi ve intraarteriyal kemoterapiyi karşılaştırdıkları çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda intraarteriyel kemoterapi ile %42-62 oranlarında yanıt elde edilirken sistemik yol ile yanıt oranları %10-21 arasında bulunmuştur. Sağ kalım ise intraarteriyal kemoterapi ile 12.6-17 ay arasında iken sistemik kemoterapi ile 10.5-16.1 ay şeklinde saptanmıştır. Bu 4 çalışmada da yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken sağ kalımda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 1) (7,18,34,35). Bu çalışmaların dışında yapılan randomize prospektif serilerde de yanıt oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken sağ kalımda anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Tablo 1) (36-40).

Cerrahi olarak rezeke edilemeyen hepatosellüler karsinom olgularında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Okuda ve ark.nın yaptığı çalışmada intraarteriyal kemoterapi ile özellikle Evre II'de embolizasyon ve sistemik uygulamaya göre daha uzun sağ kalım süreleri elde edildiği bildirilmiştir (41). Kajanti ve ark.nın çalışmasında

Cisplatin ile arteriyal kemoterapi uygulanırken sağ kalım ortalama 19.7 ay olarak saptanmıştır. Ancak olgu sayısı az ve çalışma randomize değildir (1). Doci ve ark.nın 28 olguluk serilerinde, Doxorubicin ve 5FU karşılaştırılmış, Doxorubicin ile %42'lik 5FU ile %2'lik yanıt oranları elde edilmiştir (3). Mısra ve ark., 5FU ve Mitomycin C'yi birlikte kullanmışlar ve 26 olguluk serilerinde 7.2 aylık bir sağ kalım elde ettiklerini belirtmişlerdir (26). Ramming'in hepatosellüler karsinomda kullanılan intraarteriyal kemoterapi ile yapılan 19 çalışmadan elde ettiği ortalama yanıt %42 ve ortalama sağ kalım 8.5 ay olarak belirlenmiştir (42).

Görüldüğü gibi primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin intraarteriyal kemoterapi ile tedavisinde yanıt oranları sistemik kemoterapiye göre daha yüksek iken sağ kalım sürelerinde belirgin iyileşme sağlanamamıştır. Arteriyal kemoterapiyi dissemine bir hastalık grubunda uygularken tedaviyi yalnızca lokal bir bölgede uygulayarak gerçekten de diğer organlarda olabilecek metastazları tedavisiz mi bırakıyoruz? Hepatik arter kemoterapisi uygulanan olgularda progresyonun çoğu zaman karaciğerdeki tümörün boyutlarının ilerlemesinden çok uzak organlarda ortaya çıkan metastazlarda olduğu görülmektedir (12,43,44).

### Sonuç

Son 10 yıl içinde sistemik kemoterapi ile elde edilen sonuçlardaki başarısızlık primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde alternatif bir yöntem olarak hepatik arter infüzyon kemoterapisini popüler hale getirdi. 1970'lerin sonundan günümüze kadar pek çok prospektif, randomize çalışma yapıldı. Özellikle teknolojik gelişmelerin yardımıyla bölgesel tedavi anlayışlarında önemli değişiklikler sağlandı. İntraarteriyal infüzyon, kemoembolizasyon, portal ven infüzyonu, izole perfüzyon bu yaklaşımların yarattığı yeni tedavi

modalitelerinden birkaçıdır. Teorik planda sistemik kemoterapiye göre pekçok avantajı olduğu gösterilen bu tedavi yöntemleri yanıt oranları ve sağ kalım açısından neler sağladılar? Sistemik tedaviye göre çok daha pahalı ve komplikasyon oranları daha yüksek olan bu yöntemler ile sağ kalım sürelerinde beklenen iyileşme elde edildi mi? Bu sorular olumlu yanıtlar vermek bu gün için mümkün görünmüyor. Begos'un 20 yıllık deneyiminin sonunda belirttiği gibi bu pahalı ve tehlikeli tedavi yöntemi henüz sağ kalım süreleri açısından bir fayda sağlamadı. Ancak yapılacak prospektif çalışmalarla belirli bir hasta grubu için yarar sağlayabileceği görülebilir (20). Ancak elimizde henüz böyle bir yarara ait yeterli kanıt yoktur.

Sonuç olarak, cerrahi ile tedavi edilemeyen primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde intraarteriyal kemoterapi maliyeti ve komplikasyonları hesaba katılarak belirli bir hasta grubunda palyatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

- Kajanti M, Pentti R, Virkkunen P, et al. Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986;58:2386-8.
- Peretz T, Freund H, Isacson R, et al. Treatment of primary and metastatic liver cancer using an implantable chemoinfusion pump. *Israel J Med Sci* 1988;24:562-67.
- Docì R, Bignami P, Bozzetti F, et al. Intrahepatic chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1983-7.
- Wallace S, Carrasco HC, Charnsaqavej C, et al. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:153-60.
- Goldberg JA, Kerr DJ, Wilmott N, et al. Regional chemotherapy for colorectal liver metastases: A phase II evaluation of targeted hepatic arterial 5-fluorouracil for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990;77:1238-40.
- Chu D, Hutchins L, Lang N. Regional chemotherapy of liver metastases from colorectal carcinoma: Hepatic artery or portal vein infusion?. *Cancer Treat Rew* 1988;15:243-56.
- Martin K, O'Connell M, Wieand H, et al. Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990;125:1022-7.
- Huber R, Huber P, Neufang. Local intra-arterial chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer-results of a preliminary trial. *Reg Cancer Treat* 1993;2:86-90.
- Farmer D, Rosove M, Shaked A, et al. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994;219:236-47.
- Elias D. A simplified surgical technical procedure for intra-arterial chemotherapy in secondary liver cancer. Experience in 50 patients. *Eur J Surg Oncol* 1987;13:441-8.
- Kemeny N, Lokich J, Anderson N, Ahlgren J. Recent advances in the treatment of advanced colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:9-18.
- Patt Y, Mavligit G. Arterial chemotherapy in the management of colorectal cancer: An overview. *Semin Oncol* 1991;18:478-90.
- Simoni G, Nobile M, Repetto M, et al. Interim results of intra-arterial 4'Epi-Doxorubicin for liver metastases. *Res Res Can Res* 1988;110:175-7.
- Wadler S, Schwartz E, Goldman M, et al. Fluorouracil and recombinant alfa-2a interferon: An active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1769-75.
- Hidalgo O, Rebollo J, Vieitez J, et al. Intra-arterial hepatic treatment with carboplatin and 5-Fluorouracil in metastases from colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1993;16:30-3.
- Kemeny N, Conti J, Sigurdson, et al. A pilot study of hepatic artery floxuridine combined with systemic 5-fluorouracil and leucovorin. *Cancer* 1993;71:1965-71.
- Kemeny M. Regional chemotherapy for hepatic tumors? New hope on the horizon. *West J Med* 1989;151:322-3.
- Chang A, Schneider P, Sugarbaker P, et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987;206:685-93.
- Williams N, Daly J. Infusional versus systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 1989;69:401-9.
- Begos D, Ballantyne G. Regional chemotherapy for colorectal liver metastases: Thirty years without patient benefit. *J Surg Oncol* 1994;56:139-44.
- De Bruijn EA, Slee J, Kuppen PJK. The importance of exposure time in regional chemotherapy: Mitomycin C and Fluoropyrimidines. *Contr Oncol* 1988;29:43-48.
- Goldberg JA, Kerr DJ, Stewart I, McArdle CS. A comparison of regional and systemic chemotherapy for hepatic metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:464-7.
- Abe R, Akiyoshi T, Koba F, et al. Two-route chemotherapy using intra-arterial cisplatin and intravenous sodium thiosulfate, its neutralizing agent, for hepatic malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1671-4.
- Kairaluoma M, Leinonen A, Niemela R, et al. Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin C in liver and gallbladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:45-50.
- Petrek JA, Minton JP. Treatment of hepatic metastases by percutaneous hepatic arterial infusion. *Cancer* 1979;43:2182-8.
- Misra NC, Jaiswall MSD, Singh RV, Das B. Intrahepatic arterial infusion of combination of mitomycin-C and 5-fluorouracil in treatment of primary and metastatic liver carcinoma. *Cancer* 1977;39:1425-9.
- Fiorentini G, Davitti B, Tienghi, et al. Intra-arterial hepatic chemotherapy alone and combined with intra-peritoneal chemotherapy associated with central venous drug filtration: A two-step pilot study. *Reg Cancer Treat* 1988;1:28-32.
- Oberfield RA, McCaffrey JA, Polio J, et al. Prolonged and continuous percutaneous intra-arterial hepatic chemotherapy in advanced metastatic liver adenocarcinoma from colorectal primary. *Cancer* 1979;44:414-23.
- Younes A, Kemeny N, Kurtz RC, Botet J. Sclerosing cholangitis due to intra-arterial hepatic infusion with chemotherapy: Management with non-surgical biliary drainage. *Reg Cancer Treat* 1993;2:73-6.
- Jewell LD, Fields AL, Murray CJW, Thompson. Erosive gastro-duodenitis with marked epithelial atypia after hepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterology* 1985;80:421-4.

31. Barone RM, Byfield JE, Goldfarb PB, et al. Intra-arterial chemotherapy using an implantable infusion pump and liver irradiation for the treatment of hepatic metastases. *Cancer* 1982;50:850-62.
32. Schlag P, Hohenberger P, H'iting T, et al. Hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer using 5FU. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:99-104.
33. Huk I, Entscheff P, Manfred P, et al. Patency rate of implantable devices during long-term intraarterial chemotherapy. *Angiology* 1990;41:936-41.
34. Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987;107:459-65.
35. Hohn DC, Stagg RJ, Freidman MA, et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1646-1654.
36. Kemeny N, Israel K, Niedzwiecki D, et al. Randomized study of continuous infusion fluorouracil versus fluorouracil plus cisplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:313-8.
37. MacMillan WE, Wobery WH, Welling PG. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in humans. *Cancer Res* 1978;38:3479-82.
38. Drewinko B, Yang LY. Cellular basis for the inefficacy of 5-fluorouracil in human colon carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1391-8.
39. Seifert P, Baker LH, Reed ML, Vaitkevicius VK. Comparison of continuous infused 5-fluorouracil with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1975;36:123-8.
40. Shah A, MacDonald W, Goldie J, et al. 5-Fluorouracil infusion in advanced colorectal cancer: A comparison of three doses schedules. *Cancer Treat Per* 1981;69:739-42.
41. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-28.
42. Ramming KP. The effectiveness of hepatic artery infusion in treatment of primary hepatobiliary tumors. *Semin Oncol* 1983;10:199-205.
43. Pattavel J, Leyvraz S, Douglas P. Arterial chemotherapy of colorectal liver metastases. An update. *Reg Cancer Treat* 1993;2:62-6.
44. Safi F, Bittner R, Roscher R, et al. Regional chemotherapy for hepatic metastases of colorectal carcinoma (continuous intraarterial versus continuous intra-arterial/intravenous therapy). *Cancer* 1989;64:379-87.