



Kolorektal Hepatik Metastazların Tedavisinde Sitotoksik Regional İnfüzyonun Yeri

Abuzer Dirican*, Sezai Yılmaz*

*İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya

Sitotoksik regional hepatik infüzyonun amaçları; malign tümöre ulaşan kemoterapötik konsantrasyonu en yüksek seviyelere çıkarmak, tümör hücrelerinin sitotoksik ajan uptake'ini arttırmak ve sistemik toksisiteyi azaltmaktır. Bu makalede regional hepatik infüzyon kemoterapinin önemini ve en uygun infüzyon yollarını vurgulamayı amaçladık. Daha önceleri portal ven de regional infüzyon kemoterapisi için kullanılmış olmakla beraber, bugün daha çok hepatik arter tercih edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Hepatik Metastazlar, Regional Hepatik Kemoterapi

The Importance of Regional Cytotoxic Infusion in Treatment of Colorectal Hepatic Metastasis

The goals of regional cytotoxic hepatic infusion are to maximize the concentration of chemotherapeutic drugs reaching malignant tumors, to increase tumor cells' cytotoxic drug uptake and to minimize systemic toxicity. In this paper we have purposed to emphasis the importance and current way of regional hepatic infusion chemotherapy. While some investigators preferred the portal vein for regional chemotherapy in the past, currently, hepatic artery chemotherapy more frequently prefer for regional infusion chemotherapy.

Key Words: Colorectal Hepatic Metastasis, Regional Hepatic Chemotherapy

Metastazlar karaciğerin en sık görülen kanserleridir. Lenf nodlarından sonra metastazların en sık görüldüğü organ karaciğerdir. Karaciğer başka organa metastaz olmadan kolorektal kanserlerin metastaz yaptığı tek organ olabilir ve bu durumda metastatik kitlenin rezeksiyonu hastanın survisini uzatır. Ancak kolorektal kanserden kaynaklanan hepatik metastazların %5-25'i cerrahi olarak rezeke edilebilir olduğundan başka tedavi yöntemlerine gereksinim duyulmuştur. Sistemik kemoterapinin istenilen sonuçları vermemesi^{1,2} birçok araştırmacıyı regional infüzyon kemoterapisi ve ablasyon tedavileri gibi diğer uygulama yöntemlerine yöneltmiştir. Karaciğer kan akımının ikili sistemden kaynaklanması, bu organı regional tedavi için cazibeli kılar. Bu makalede, kolorektal karaciğer metastazlarında regional infüzyon tedavisinin endikasyonları, önemi ve infüzyonun en uygun yolu ile ilgili olarak literatür bilgilerini irdelemeyi amaçladık.

Kolorektal kanserler tüm maligniteler arasında üçüncü sıklıkta görülen kanserlerdir ve daha çok ileri yaşlarda görülürler. Kolorektal kanserli hastaların %10-30'unda hepatik metastaz vardır. Ayrıca kolorektal kanser için küratif rezeksiyon sonrası nüksün en olası yeri karaciğerdir (%40) ve genellikle hepatik metastazlar ilk 3 yıl içinde meydana gelir. Kolorektal kanserlerin portal venöz yolla karaciğere metastaz yaptıkları bilinmektedir.

Karaciğerdeki metastatik lezyonların büyümesi orijinal lezyondan sıklıkla daha hızlı olup, mitotik aktiviteleri ekstrahepatik primer lezyondan 5 kez daha hızlıdır. Kolorektal hepatik metastazlar için, hepatik rezeksiyonu takiben 5 yıllık survi %20-33 olup tedavi edilmeyen hastaların ortalama survisi 3-22 aydır.¹⁻³⁻⁸

Günümüzde metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde gelişen teknoloji ile birlikte spiral bilgisayarlı tomografi (CT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI), ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose – Pozitron Emisyon Tomografi (FDG-PET) ve Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi (PET-CT) gibi görüntüleme teknikleri klinik ve biyokimyasal değerlendirilmenin yanında ön plana çıkmıştır. Cerrahi rezektabilite ve adjuvan kemoterapiye karar vermede CT ve MRI büyük öneme sahiptir. Serum arginaz ve karsinoemriyonik antijen (CEA) düzeyleri kolorektal hepatik metastazlarda ön plana çıkan biyokimyasal parametrelerdir.

Diyagnostik laparoskopinin etkinliği azdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ise iğnenin girdiği trasede implantasyon metastazlarına sebep olabileğinden pek önerilmez.⁹

Hepatik kolorektal kanser metastazlarında birçok önemli prognostik faktör mevcuttur. Şu faktörler kötü prognoz göstergesidirler:

1. Ekstrahepatik metastaz varlığı,
2. Primer kolorektal tümörle beraber lenf nodu metastazının olması,
3. Metastatik odak sayısının çok olması,
4. Her iki karaciğer lobunun tutulumu,
5. Serum CEA seviyesinin 200 ng/ml üzerinde olması,
6. Histolojik marjın pozitif olması,
7. Primer kolorektal kanserle beraber aynı anda karaciğer metastazının olması veya kolorektal tümörün rezeksiyonu sonrası bir yıldan daha az hastalıklı dönem olması,
8. Çapı 5 cm' den büyük metastatik tümör olması.³⁻⁷

Kolorektal hepatik metastazların cerrahi rezeksiyonu hastanın survisini uzatır. Hepatik metastazların cerrahi tedavisi şu koşullarda endikedir:

- 1- Primer tümör çıkarılacaksa
- 2- Hepatik tutulum haricinde sistemik veya intraabdominal metastazın olmaması
- 3- Hastanın kondisyonu, major operatif prosedürü tolere edebilecekse
- 4- Hepatik tutulumun yaygınlığı rezeksiyon veya total ekstirpasyona uygunsa
- 5- Rezeksiyon sonrası sağlam rezidual karaciğer hacmi tüm karaciğer hacminin %30'undan daha yüksek olursa kolorektal hepatik metastaz rezeke edilebilir.

Kolon rezeksiyonu esnasında fark edilen bir karaciğer metastazı, eğer aşırı bir kan kaybı beklenmiyorsa, küçük bir wedge rezeksiyon veya sol lateral segmentektomi ile çıkarılabilecekse, rezeke edilmelidir. Ancak major hepatik rezeksiyon gerekecekse, rezektabilityyi tayin etmek için CT ve anjiyografi ile beraber gerekli preoperatif hazırlıkları yapmak üzere operasyon geciktirilebilir. Metastatik hepatik tümörün 1 cm'lik sağlam dokuyla wedge rezeksiyonunun hepatektomi kadar efektif olduğu, yine bir loba sınırlı soliter veya multipl metastazlarda rezeksiyon uygulandığında survi açısından herhangi bir fark görülmediği halde, non-rezekabl tümörlerde tümör soliterse, survinin daha uzun olduğu anlaşılmıştır.³⁻⁵⁻⁶

Metastatik karaciğer tümörlerinin rezeksiyonunda tanımlanan kontredikasyonlar ise şunlardır:⁵⁻⁷

- 1- Diffüz hepatik tutulum (tümörün 10 cm'den büyük olması veya altıdan fazla segmenti tutması)
- 2- İlerlemiş siroz
- 3- V. kava inferior ve V. porta tutulumu
- 4- Ekstrahepatik metastazlar (pozitif hepatik lenf nodu mevcudiyeti)
- 5- Karaciğerde birbirinden ayrı 4 veya daha fazla metastatik lezyon varlığı

Ancak bugün bu tarihi kontredikasyonlardan geçerliliğini koruyan sadece karaciğerdeki metastatik kitlenin cerrahi olarak tamamen temizlenemeyecek

olmasıdır.¹⁰

Karaciğerde kolorektal kanser metastazı olan hastaların halen tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyonla sağlanır. Ancak, cerrahinin sınırlı sayıda hastada mümkün olabilmesi nedeniyle, sistemik ve regional hepatik kemoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır. Geçmişte 5-FU temelli sistemik kemoterapinin hepatik kolorektal metastazda etkinliği azdı. Ortalama survi 12 aydı ve tedaviye cevap %20–30'larda idi. Son zamanlarda sistemik kemoterapide 5-FU'e irinotecan veya oxaloplatin'in eklenmesiyle ve bevacuzimap gibi antianjiyogenik ajanın (Anti vasculer growth factor antibody) ilavesi ile tedaviye cevap %5'nin üzerine, ortalama survi ise 20 ayın üzerine çıkmıştır.¹¹ Regional hepatik infüzyonun amaçları ise şöyle sıralanabilir:

- 1- Malign tümöre ulaşan kemoterapötik konsantrasyonunu maksimal seviyelere getirmek,
- 2- Tümör hücrelerinin drug-uptake'ini artırmak
- 3- Sistemik toksisiteyi minimize etmek

Regional infüzyonal tedavide, hangi yolun kullanılacağıyla ilgili temel belirleyici faktör, tümörün hangi sistemden kanlandığıdır. Metastatik karaciğer tümörlerinin kanlanması ile ilgili çalışmaların sonuçları şöyle özetlenebilir.¹²⁻¹⁸

- 1- Metastaz çevresinde bulunan ve tümü hepatik arterden kaynaklanan bir pleksus bulunur.
- 2- V. porta bu pleksusun yapısına katılmaz
- 3- A. Hepatica ve V. porta arasındaki şantlar, ancak hepatik arter ligasyonu sonrası devreye girer.
- 4- Portal ven aracılığıyla kısa ömürlü izotopların uygulanması sonrası anatomik boya incelemeleri, hepatik metastazların portal venden küçük miktarlarda kanlandığını ortaya koydu. İncelemeler; kolorektal hepatik metastazların iç kısımlarının daha çok arteriel kandan, tümör ve karaciğer dokusu arasındaki sınır bölgesinin ise portal venöz kandan beslendiğini ortaya koydu.
- 5- Daha büyük metastatik tümörler, hepatik arterden beslendiği halde küçük tümörler, hem hepatik hem de portal sistemden kan almaktadırlar.
- 6- Genel sonuç olarak, metastatik karaciğer tümörlerinin kan ikmalinin %95 oranında hepatik arter, %5 oranında ise portal venden kaynaklandığı kabul edilir. Karaciğer metastazlarının tedavisinde a. hepatica ligasyonunun insanda ilk uygulaması 1966'da W. Mori tarafından 60 yaşındaki mide kanser metastazı bulunan bir hastada laparotomi sırasında aksidental olarak a.hepatica' nın yaralanması sonucu yapılmıştır. Ameliyattan otuz saat sonra ölen hastada, otopside karaciğer metastazları nekrotize durumda bulunmuştur.¹⁰

Hepatik metastazlar, cerrahi için uygun değilse,

hepatik arter ligasyonu (HAL) dearterielize edilebilir. Arzulanırsa ayrıca hepatik arter veya portal venöz yolla sitotoksik ajanlar infüze edilebilir. HAL ile geçici palyasyon sağlanabilir. Burada palyasyondan kastedilen, ağrıların azalması, hastanın genel durumunun düzelmesi ve karaciğer büyümesinin önlenmesidir. Ancak HAL' nun survi üzerinde önemli bir etkisi yoktur ve morbidite oranları yüksektir.⁴⁻¹⁹⁻²¹

Hepatik arter infüzyonu (HAİ), ilk kez 1950 yılında Bierman ve Kloop tarafından ortaya atılmış, ancak 1960'lı yıllara kadar ilgi çekmemiştir. HAİ, karaciğer metastazları unrezektabl ise ve ekstrahepatik hastalık yoksa veya minimsale denir. Portal ven yoluyla karaciğere gelen tümör hücreleri başlangıçta mikro metastazlar halinde portal venden beslenirler. Çapı 3 mm'yi geçen tümör hücre grupları intrahepatik arterlerden beslenmeye başlar. Bu durumda büyüme hızlanır ve makrometastaz şeklini alır; merkezi ve merkeze yakın alanlar arterden, perifer bölgeler portal sistemden beslenir. Merkezi bölge periferik alanlara göre damardan fakirdir, arter kaynağı tek ve en önemli beslenme yoludur. Böylece hepatik arter yoluyla verilen kemoterapötik ilaçlarla maksimum etki elde edilir.

HAİ şu şartlarda yapılabilir.¹⁰

1. Karaciğerdeki primer habis ve metastatik tümör cerrahi sınırların ötesinde, non-rezektabl olmalıdır.
2. Ekstrahepatik metastaz bulunmamalıdır.
3. Primer tümörün cerrahi tedavisi tamamlanmış olmalıdır.
4. Karaciğerdeki kitlenin büyüklüğü karaciğerin %50'sinden fazla olmamalıdır.
5. Hastanın iş görme gücünü gösteren Karnofsky indeksi %60'ın üzerinde olmalıdır.
6. Karaciğer fonksiyonları kompanse durumda bulunmalıdır. Massif assit, ensefalopati, yüksek billirubin seviyesi (3 g/dl üstünde), hipalbuminemi (3 g/dl altında), v.porta trombozu ve trombositopeni olmamalıdır
7. Karaciğerin arter anatomisi kateter tatbikine uygun olmalıdır.
8. Yaşam beklentisi kısa olmamalıdır.

Ayrıca son yayınlarda indüksiyon tedavisi olarak, inoperabl olan metastazlarda tümör büyüklüğünü azaltmak amacıyla, karaciğer metastazlarının rezeksiyonu sonrası adjuvan tedavi olarak, dissemine karaciğer tutulumunda palyatif olarak da HAİ'nin uygulanabileceği belirtilmektedir. HAİ' nun sistemik kemoterapiye eklenmesi sadece sistemik kemoterapi vermeye göre hem hepatik rekürensiz azaltmakta hem de 2 yıllık surviyi iyileştirmektedir.^{22- 23}

Xu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; evre 3 kolorektal kanserlerde preoperatif hepatik ve rejyonel hepatik kemoterapinin cerrahi rezeksiyona eklenmesi

ile karaciğer metastazının geciktirilebileceği ve survinin iyileştirilebileceğini ifade etmişlerdir.²⁴ Hepatik arter yoluyla kemoterapötik infüzyonuyla beraber, tümör dokusunda iskemik nekroza yol açması bakımından embolizasyon da uygulanabilir. Kemoembolizasyonla 1 mm çapında jelâtin partikülleri kemoterapötik ajanlarla beraber hepatik artere infüze edilir. Hepatik arter kateterizasyonu; anjiyografik olarak periferik arterler aracılığıyla (brakial, femoral, aksiller arter yoluyla) lokal anestezi altında Seldinger tekniği kullanılarak veya laparatomide port kateter implantasyonu ve bir pompa sisteminin implantasyonu şeklinde uygulanabilir. Cerrahi kateterizasyon abdominal eksplorasyon ve hastalığın yaygınlığı hakkında tam bir bilgi verir. Perkütan konan kateterin uygun pozisyonunu sağlamak oldukça güçtür, yerinden oynamalar, karaciğerin yetersiz perfüzyonu, mide ve barsaklara toksik hasar söz konusu olabilir. Aynı zamanda kateter sepsisi riski artar. Ayrıca survinin cerrahi yerleştirilen kateterde daha uzun olduğu öne sürülmüştür. Bununla beraber survideki farklılıklar perkütan kateter konan hastaların çok ilerlemiş hastalıktan dolayı opere edilemeyle açıklanabilir.^{3-25,26} Laparatomide gastroduodenal artere kateter yerleştirilirken, mide ve duodenumu infüzyondan korumak için, gastroduodenal artere distal hepatik arter yan dalları bağlanmalıdır. Sağ lobun majör kan akımının superior mesenterik arter, sol hepatik arterin ise çöliak arterden kaynaklandığı durumlarda, ya bu iki arter sisteminin anastomozu veya her iki arter sistemine iki ayrı kateter yerleştirilmesi gerekir. Pompa subkutan yerleştirilir. Proftaktik kolesistektomi yapılır, infüzyonel kemoterapiye 7-14. gün başlanır ve her ay 2 haftalık periyodlar boyunca uygulanır.²⁻²⁵⁻²⁷

HAİ girişimleri, karaciğer metastatik tümörlerinin; esas olarak hepatik arterden kanlanması nedeniyle ortaya atılmıştır. Hepatik arter yoluyla infüze edilen başlıca iki kemoterapötik ajan vardır: Floxuridin (FUDR) ve 5 Fluorouracil (5-FU). Yarılanma ömrleri kısa olan bu ilaçların hepatik arterden infüze edildikten sonra karaciğerden ilk geçiş esnasında yüksek oranda dolaşımdan elimine edilmesi beklenir. Dolayısıyla sistemik dolaşıma geçen miktarın az olması, sistemik toksisitenin minimal oranda görülmesini sağlar. FUDR, karaciğerden ilk geçişte %80-95, 5-FU ise %50 oranında elimine edilir.²⁻³⁻¹²⁻²⁵⁻²⁶ Lipidolizasyon, lipiodülün kemoterapötik ajanla karıştırılıp hepatik arterden infüzyon şeklinde verilmesi olup, lipiodolun uzun süre kanserli dokuda kaldığı, neoplastik dokuya komşu olan dokularda çok az tutulup kısa sürede temizlendiği gösterilmiştir. Lipiodol ile kemoterapötik ilaçlar karıştırılırsa ilaç selektif olarak tümör dokusunda birikir ve yavaş yavaş serbestleşerek uzun süre tümörü etkiler.²² Metastatik karaciğer tümörlerinde; FUDR'in hepatik arter yoluyla infüzyonuna %28-88 oranında yanıt alınmıştır. Bu

olguların yaklaşık yarısında parsiyel yanıt (tümörün en geniş boyutunda %50'den fazla küçülme), geri kalanında ise minör yanıt (tümörün en geniş boyutunda %25–50 oranında küçülme) alınmıştır. Ancak survi üzerinde etkisi gösterilememiş veya tedavi edilmeyen gruba göre önem arz etmeyen uzunlukta sürviler elde edilmiştir.²⁻⁸⁻¹²⁻²⁹⁻³⁰

HAİ ile, sistemik kemoterapiden sonra görülen sistemik toksisite yerine hepatobilyer ve gastroduodenal toksisiteye rastlanır. İntrahepatik FUDR infüzyonuyla birlikte olan temel toksisiteler distal mide, duodenumu ve hepatobilyer sistemi tutar. En sık karşılaşılan gastroduodenal lezyonlar antral gastrit, gastrik ülser, duodenit ve duodenal ülser olup, hastaların yaklaşık %45-60'ında ortaya çıkar.

Gastrointestinal semptomlar genellikle HAİ' nu takiben 2–9 aylarda gelişir. Sağ gastrik ve gastroduodenal arterler bağladığı halde, bu komplikasyonlar yine de ortaya çıkar. Bu nedenle kateter yerleştirilmesi esnasında distal mide ve proksimal duodenumun karaciğer tarafındaki tüm damarlarının bağlanması önerilir. FUDR'in intrahepatik infüzyonuyla %50 kimyasal hepatit, %8–36 biliyer skleroza rastlanmıştır.²⁻³⁻⁵⁻¹²⁻³¹ 5-FU veya FUDR'in portal venöz infüzyonu (PVI) hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Portal dolaşım tümörün dış kenarındaki büyüyen hücreler için önemlidir. Yine kolorektal karaciğer metastazlarının, portal dolaşıma giren tümör hücreleri tarafından oluşturulduğu bilindiğinden, PVI yoluyla kemoterapi incelenmiştir. PVI şu sebeplerle düşünülmüştür.²⁵

- 1- Karaciğerin arter pedikülüne varılmaması
- 2- V. umbikalisi kullanma gereği (özellikle sol lob tümörlerinde, umbikal ven infüzyonuyla başarı oranı yüksektir)
- 3- Anatomik uniformitenin sözkonusu olması
- 4- Minimal kemoterapötik toksisiteyle birlikte olması.

PVI da kateter, umbikal ven içine veya V. mesenterica inferiora, kateterin ucu splenik venle birleştiği yerde olacak şekilde yerleştirilir. PVI ile birçok komplikasyon oluşabilir.¹⁻²⁵⁻³²

- 1- V. umbikalisin duvarları çok kalın ve ilaçlara çok duyarlı olduğundan, erkenden tromboze olur. Bu yüzden olguların büyük çoğunluğunda, sürekli infüzyonal tedavi ancak 10–12 gün devam eder.
- 2- Kanama hem çoktur, hem de durdurulması zordur.
- 3- Diare
- 4- Stomatit
- 5- Lökopeni, trombositopeni

Kolorektal hepatik metastazlarda, PVI yoluyla yapılan kemoterapi sonuçlarının değerlendirilmesi bakımından Tavlör ve arkadaşlarının yaptığı 2 ayrı yayın PVI ile

kemoterapiyi teşvik ediciydi.³³⁻³⁴ Ancak 1980'li yıllardan sonraki çalışmaların sonucu Taylor ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçları doğruluyordu.

Daly ve arkadaşları¹² regional hepatik kemoterapiyle, tümör yanıtını maksimal seviyelere çıkaran infüzyon yerini değerlendirmek için; daha önceden sistemik kemoterapiye yanıt vermeyen hepatik arter veya portal ven yoluyla kemoterapi uygulanan 25 hastayı inceledi. Hastalara her ay, 2 haftalık periyotlarda 0,3 mg/kg/gün FUDR'in sürekli infüzyonu uygulanmış olup, HAİ uygulanan 8 hastanın 4'ü (%50) tedaviye yanıt verirken, PVI uygulanan 11 hastanın hiçbirisi tedaviye yanıt vermemiştir. PVI uygulanan 11 hastanın 9'una daha sonra HAİ uygulanmış, 9 hastanın 3'ünde (%33) tedaviye yanıt alınmıştır. Bu çalışmada, HAİ 'na yanıt veren 4 olguda plazma CEA seviyelerinde de düşme görülmüştür.

Beart ve arkadaşları da¹ rezektabl kolon kanserlerinde adjuvan tedavi olarak 5-FU ile PVI uygulamış, ancak ne hepatik metastaz gelişimi, ne de survi üzerinde olumlu bir etki gösterememişlerdir. Yine Fortner ve arkadaşları, PVI ile survi oranlarında farklılık elde edememişlerdir.³⁵ Honjo ve arkadaşları ise preoperatif arteriogramlarda hipovasküler olan primer veya metastatik karaciğer tümörlerinde v. porta ligasyonu ile etkili sonuçlar elde etmişlerdir.³⁶ Portal ven embolizasyonu perkütan yapılabilir ve kompanzatuvar hipertrofiye neden olarak daha güvenli bir cerrahi sınırla rezeksiyona imkân sağlar.

Son zamanlarda, kolorektal hepatik metastazların tedavisinde 5-FU ile intraperitoneal kemoterapi yöntemi ortaya atılmıştır. Peritoneal kaviteye kemoterapötiklerin uygulanması, sistemik uygulamaya nazaran, portal kan seviyelerini 3–4 katına çıkarır. Bu farklılık, Abdominal kaviteden kemoterapötiklerin yavaş temizlenmesi esasına dayanmakta olup, intraperitoneal dozun %30-100'ü portal vene absorbe olur.³ Kolorektal hepatik metastaz rezeksiyon sınırlarının dışında ise; parankima koruyucu segmental hepatik rezeksiyonlar, iki evreli rezeksiyonlar, kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyon gibi ablatif tedavi yöntemleri kullanılabilir.⁹ Rezeksiyon ve ablasyon teknikleri kombine edilebilir.

Sonuç olarak kolorektal karaciğer tümörlerini tedavi etmek amacıyla, regional infüzyon tedavinin değişik formları kullanılmış olup bugün daha çok hepatik arter yoluyla infüzyon tercih edilmektedir. Sitotoksik regional infüzyon ile kolorektal hepatic metastazlarda survi üzerinde belirgin bir yarar sağlanmamakla beraber, önemli oranda palyatif sonuçlar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Beart RW, Moertel CG, Wieand HS, et al. Adjuvant therapy

Kolorektal Hepatik Metastazların Tedavisinde Sitotoksik Regional İnfüzyonun Yeri

- for resectable colorectal carcinoma with fluorouracil administered by portal vein infusion. *Arch Surg* 1990; 125: 897-901.
- Williams NN, Daly JM. Infusional versus systemic chemotherapy from colorectal cancer. *Surg Cl in North Am* 1989; 69: 401-10.
 - Bengmark S, Ekberg H, Tranberg KG. Metastatic tumors of the liver. In: Blumgart LH, ed *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988: 1179-89.
 - Corman ML, Pena A, Beart RW. *Colon and Rectal Surgery*. Philadelphia: J.B Lippincott Company, 1993: 575-8.
 - Meyers WC. Neoplasms of the liver. In Sabiston DC, ed *Textbook of Surgery*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2008: 1507-11.
 - Schwartz SI. *Metastatic neoplasms of the liver* New York: Mc Graw-Hill, Inc 1994: 1339-40.
 - Registry of Hepatic Metastases (Natl Cancer Inst, Bethesda, Md; Mayo Clinic and Found, Rochester, Minn; Memorial Sloan-Kettering, Cancer Ctr, New York; Univ of Connecticut, Farmington; Univ of Pittsburgh; et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multiinstitutional study of indications for resection. *Surgery* 1988; 103: 278-88.
 - Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5. Fluorodeoxyuridine chemo therapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206:685-93.
 - Paschos KA, Bird N. Current diagnostic and therapeutic approaches for colorectal cancer liver metastasis. *Hippocrates* 2008;12:132-8.
 - Göksoy E, Kapan M. Karaciğer metastatik tümörleri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Etkinlikleri. Hepato-Bilier ve Pankreas Hastalıkları. Sempozyum Dizisi No: 28. Ocak 2002; s.183-90.
 - Vogel TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *EUR Radiol* 2007; 17:1025-34.
 - Daly JM, Kemeny N, Sigurdson E, et al. Regional infusion for colorectal hepatic metastasis. *Arch Surg* 1987; 122:1273-7.
 - Kayabali İ. Arteria hepatica ligatürleri In: Kayabali İ, ed. *Arteria Hepatica Cerrahisi* Ankara: A.Ü. Tıp Fak Basımevi, 1982:117-48.
 - Lien WN, Ackerman NB. The blood supply of experimental liver metastases II. A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with use of perfused silicone rubber. *Surgery* 1970;68: 334-40.
 - Ackerman NB, Lien WM, Silverman NA. The blood supply of experimental liver metastases III. The effects of acute ligation of the hepatic artery or portal vein. *Surgery*. 1972; 71:636-41.
 - Ridge JA, Gelbard AS, et al. Perfusion of colorectal hepatic metastases. *Cancer*, 1987; 59:1547-53.
 - Butler JA, Trezona TP, Nordestgaard A, et al. Hepatic artery versus vein and systemic infusion of fluorodeoxyuridine of rabbit VX-2 hepatic implant. *Am J Surg* 1988; 157:126-9.
 - Almersjö O, Hafström Lo, Rosengren K, Wedel N. Selective celiac angiography and surgical exploration for suspected liver cancer. *Am J Surg* 1976; 131:676-9.
 - Zike WL, Safaie-Shirazi S, Gulesserian HP. Hepatic artery ligation and cytotoxic infusion in treatment of liver neoplasms *Arch Surg* 1975;110: 641-3.
 - Golligher J, Duthie H, Nixon H. *Surgery of the Anus, Rectum and Colon* London. Bailliere Tindall, 1985:493.
 - Kayabali İ. Malign hastalıklar dışında tedavi amacıyla Arteria hepatica ligatürü. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1992;6: 30-4.
 - Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *NEJM* 1999; 2039-48.
 - Barber FD, Mavligit G, Kurzrock R. Hepatic arterial infusion chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A concise overview. *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30:425-36.
 - Xu J, Zhong Y, Weixin N, et al. Preoperative hepatic and regional artery chemotherapy in the prevention of liver metastasis after colorectal cancer surgery. *Annals of Surgery* 2007; 245:583-90.
 - Kayabali İ. Karaciğer kanserlerinin tedavisinde yeni görüşler. *Acta Oncologica Turcica* 1974; 7:59-86.
 - Sözüer M, Kuş F, Yılmaz Z. Karaciğer kanserlerinde rejyonel kemoterapi. *Cerrahi Tıp Bülteni* 1994; 3:13-8.
 - Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. London: Blackwell Scientific Publication 1993:526.
 - Miller DL, O'leary TJ, Girton M, Distribution of iodized dil within the liver after hepatic arterial injection. *Radiology*1987; 162:849-52.
 - Almersjö O, Bengmark S, Rudenstam CM, et al. Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary cancer of the liver. *Am J Surg* 1972; 124:5-9.
 - Jonson PJ. Complications: benign and malignant tumors of the liver. *Cur Opin Gastroenterol* 1991;7: 401-9.
 - Barlett DL, Berlin J, Lauers GY, Messersmith WA, Petrelli NJ, Venook AP. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statements. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1284-92.
 - Murray-Lyon IM, Dawson JL, Parsons VA et al. Treatment of secondary hepatic tumours by ligation of hepatic artery and infusion of cytotoxic drugs. *Lancet* 1970; 25:172-5.
 - Taylor I. Cytotoxic perfusion for colorectal liver metastases *Br J Surg* 1978; 65: 109-14.
 - Taylor I, Rowling J, West C. Adjuvant cytotoxic liver perfusion for colorectal cancer. *Br J Surg* 1979;66:833-7.
 - Fortner JG, Silva JS, Cox EB, et al. Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 1984; 199:317-24.
 - Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, et al. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg* 1975; 130:296-302.

Yazışma Adresi: Dr. Abuzer DİRİCAN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
44280 MALATYA, TÜRKİYE
Tel: +90 422 3410660/3708
Fax: +90 422 3410728
E-mail: adirican@inonu.edu.tr