

Reservorio intraarterial hepático para quimioterapia. Colocación percutánea en la arteria subclavia izquierda

Octavio Cosín • Fermín Garrido • Rocío Gil • Pablo Domínguez • Antonio Martínez de la Cuesta • José Ignacio Bilbao

Servicio de Radiodiagnóstico. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

Objetivos: Describir la técnica empleada y valorar los resultados, en la implantación percutánea de un catéter en la arteria hepática a través de la subclavia izquierda, para administración de quimioterapia regional.

Material y métodos: Entre abril de 1999 y junio de 2002, a 33 pacientes (17 varones y 16 mujeres) de 52,9 años de media y con evidencia de lesión hepática (32 metástasis hepáticas, un hepatocarcinoma fibrolamellar), se les implantaron 36 catéteres intraarteriales. El acceso en todos los casos fue la arteria subclavia izquierda con guía ecográfica. Se estudió la vascularización hepática y se emplazó el catéter distal en arteria hepática. Asimismo, se embolizaron ramas extrahepáticas de la arteria hepática, para evitar fuga del quimioterápico.

La cánula se conectó al reservorio (Port-a-cath Titaniumvenous system. Daltec MN. USA) implantado, subcutáneo, próximo al punto de punción.

Resultados: El éxito técnico se consiguió en todos los casos (catéter en arteria hepática común en 31 casos, tres en la arteria hepática derecha, uno en la arteria hepática izquierda procedente de la gástrica izquierda y uno en la arteria hepática derecha procedente de la mesentérica superior). La permanencia de los reservorios osciló entre 22 y 740 días (media, 222,4 días). Se registraron complicaciones en 13 casos (36,1%): cinco migraciones de cánula, cuatro vainas de fibrina, tres obstrucciones del vaso cateterizado, una contaminación y una fuga en la conexión. Se solucionaron de modo percutáneo o con retirada del dispositivo.

Conclusión: La implantación percutánea de un catéter intraarterial hepático y reservorio, a través de la subclavia izquierda con ayuda ecográfica, es técnicamente factible, y con una tasa de complicaciones aceptable además de solucionables percutáneamente.

Palabras clave: Quimioterapia. Intraarterial. Reservorio. Arteria subclavia.

Intra-Arterial Hepatic Reservoir for Chemotherapy. Percutaneous Placement in Left Subclavian Artery

Objetivos: To describe the technique used and to assess about the results obtained in the percutaneous implantation of a catheter in hepatic artery (HA) through left subclavian artery to administer regional chemotherapy.

Material and methods: Between April 1999 and June 2002, 33 patients (17 men and 16 women) with a mean age of 52.9 years and with evidence of hepatic lesion (32 hepatic metastases, 1 fibrolamellar hepatocarcinoma (HCC), 36 intra-arterial catheters were implanted. Access in every case was the left subclavian artery with ultrasonographic guide. Hepatic vascularization was studied and distal catheter was located in the HA. Furthermore, extrahepatic branches of the HA were embolized to avoid chemotherapeutic escape.

The cannula was connected to the subcutaneous implanted reservoir (Port-a-cath Titaniumvenous system. Daltec. M.N. USA) close to the puncture point.

Results: Technical success was achieved in every case (catheter in common HA 31 cases, 3 in right HA, 1 in left HA from left gastric artery and 1 in right HA from upper mesenteric artery). The permanence of the reservoirs ranged from 22 to 740 days (mean 222.4 days). Complications were recorded in 13 cases (36.1%): 5 canula migrations, 4 fibrin sheath, 3 obstruction of catheterized vessel, 12 contamination and 1 escape from the connection. They were solved percutaneously or by withdrawal of the device.

Conclusion: Percutaneous implantation of an intra-arterial hepatic catheter and reservoir through the left subclavian artery with ultrasonographic guidance is technically feasible and has an acceptable rate of complications besides being percutaneously solutionable.

Key words: Chemotherapy. Intra-arterial. Reservoir. Subclavian artery.

La administración de quimioterapia localizada en la arteria hepática permite optimizar el efecto del agente terapéutico basándose en el hecho de que las metástasis hepáticas se nutren de ramas arteriales¹, así se posibilita alcanzar altas concentraciones

tumorales de fármaco con mínima toxicidad hepática y sistémica^{2,3}.

Como ventajas adicionales de esta vía de tratamiento, se podría considerar la posibilidad de mantener una perfusión continua, que se ha sugerido como más eficaz^{4,5}, y el beneficio teórico de incidir sobre el órgano a través del cual se diseminan la mayoría de procesos gastrointestinales⁶.

El tratamiento quimioterápico intraarterial hepático está especialmente indicado en los pacientes que no son candidatos a resección quirúrgica, por afectación hepática extensa o recidiva so-

Correspondencia:

OCTAVIO COSÍN. Servicio de Radiodiagnóstico. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. Pío XII, s/n. 31008 Pamplona. España. ocosin@unav.es.

Recibido: 22-VII-2004

Aceptado: 19-IV-2005

bre metastasectomía previa, en los que, además, no se ha evidenciado extensión del proceso primario a otros órganos.

Esta indicación se está ampliando a pacientes que presentan a su vez afectación extrahepática, por el uso combinado de quimioterapia regional y sistémica, con resultados esperanzadores⁷⁻⁹.

En función de la respuesta, algunos casos podrían beneficiarse de un posterior tratamiento quirúrgico, tras una reevaluación de la estadificación, ya que la resección quirúrgica de las lesiones hepáticas es el único tratamiento que ha demostrado claramente aumentar la supervivencia (20-22% a los 10 años)^{7,8}.

Clásicamente, los sistemas de perfusión intraarterial de fármacos se han implantado quirúrgicamente tras canulación de arteria hepática y conexión a un reservorio subcutáneo. Esta opción de tratamiento oncológico también se puede ofrecer a través de técnicas percutáneas, mediante cateterizaciones repetidas por cada dosis de fármaco o tras la implantación de un catéter en arteria hepática mediante abordaje transaxilar o femoral, conectado a un reservorio subcutáneo.

En el presente trabajo, se describe la técnica empleada en la implantación de un catéter en arteria hepática mediante abordaje subclavio izquierdo, unido a un reservorio subcutáneo y los resultados obtenidos en términos de éxito técnico y respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre abril de 1999 y junio de 2002 se implantaron 36 dispositivos en 33 pacientes (17 varones y 16 mujeres), con edades comprendidas entre 26 y 78 años (media, 52,9 años), para administración de quimioterapia intraarterial hepática. Dichos dispositivos consistían en un catéter con punta en arteria hepática unido a un reservorio subcutáneo, de localización pectoral.

Todos los pacientes seleccionados para esta modalidad de tratamiento quimioterápico presentaban afectación metastásica hepática extensa (24 casos de carcinoma de colon, siete de recto y uno gástrico), salvo un caso de tumoración hepática primaria (hepatocarcinoma fibrolamellar), y se había descartado previamente la presencia de enfermedad metastásica en otras localizaciones.

Los estudios realizados previos al procedimiento incluyeron: tomografía computarizada (TC) toracoabdominal, pruebas de laboratorio (hemograma, TP, TTPA, concentraciones de urea y creatinina) y angiografía visceral para valoración de vascularización hepática arterial y portal.

La vía de acceso utilizada fue la arteria subclavia izquierda (con el fin de evitar complicaciones neurológicas, por manipulaciones en troncos supraaórticos) mediante localización ecográfica. La punta del catéter se ubicó en la arteria hepática sin fijación adicional, pero lo más distal posible, en la arteria hepática propia para disminuir la posibilidad de migración.

El procedimiento se completó con la embolización de ramas adyacentes a la arteria hepática, así se minimizó la fuga de quimioterápico.

Posteriormente a la implantación del dispositivo, se realizaron controles seriados, tanto del funcionamiento y correcta colocación, como de la evolución radiológica de la enfermedad: TC abdomenopélvica con contraste intravenoso (i.v.) y revisión angiográfica del *port-a-cath* mediante inyección de contraste. Estos controles fueron mensuales durante los primeros seis meses y

posteriormente, en función de la evolución del proceso, hasta el fallecimiento, la pérdida de seguimiento o la finalización del estudio (25/II/2003).

La descripción detallada del procedimiento realizado es la siguiente:

1. Punción de la arteria subclavia izquierda guiada por ecografía, mediante técnica Seldinger, con aguja teflonada (Surflo intravenous catheter, Terumo) de 18G. Se utilizó un introductor 6Fr (Avanti+ introducer, Cordis corp. Miami. USA). El procedimiento se realizó con anestesia local (20 ml de mepivacaina) y, en los pacientes que lo requirieron, bajo leve sedación (midazolam).

2. Estudio de la vascularización hepática mediante series angiográficas en arteria mesentérica superior y tronco celíaco (fig. 1), mediante catéter hidrofílico Cobra 4 Fr (Radiofocus glidecath Cobra 3, Terumo Europe N.V. Leuven. Belgium) y una guía hidrofílica rígida de 0,035 pulgadas de punta angulada (Angioflex hydrophilic guidewire, stiff wire. Kimal plc, Uxbridge, Middlesex. England).

3. Tras estudiar la anatomía vascular del tronco celíaco, se procedió a embolizar mediante *coils* metálicos de Gianturco (Cook) las ramas que pudieran provocar fuga del quimioterápico a otras localizaciones, con la consiguiente dilución de éste y la citotoxicidad no deseada (fig. 2).

4. Colocación de la cánula del reservorio, con la localización de su punta lo más distal posible en la arteria hepática, con la ayuda de una guía rígida hidrofílica, con el fin de evitar dislocaciones.

5. Fijación del reservorio (Port-a-cath Titanium venous system. Daltec. St. Paul MN. USA) a planos profundos en el interior del bolsillo creado a unos 4 cm del punto de punción.

6. Tunelización del catéter en dirección caudocraneal, con la ayuda de un introductor 6 Fr que facilita el avance de la cánula.

7. Por último, se comprueba que la cánula está correctamente situada, tras lo cual se procede al cierre del bolsillo con puntos de sutura reabsorbibles en planos profundos, seda en superficie y heparinización del reservorio con solución de heparina 20 UI/ml.

La limpieza y heparinización del sistema se repitió semanalmente, hasta la retirada del catéter, además de la administración diaria de 2.500 UI de heparina de bajo peso molecular.

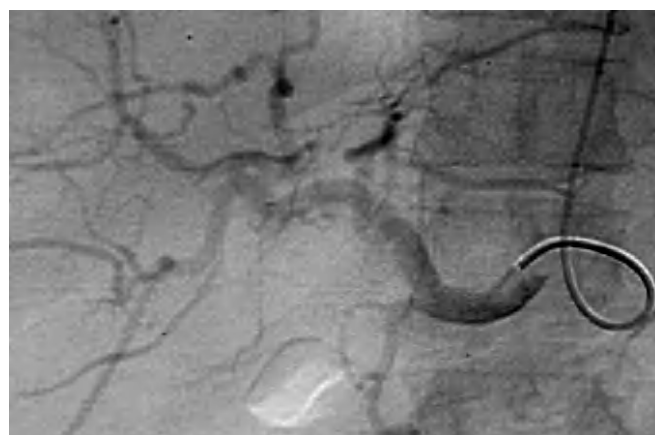


Fig. 1.—Arteriografía hepática pre-implantación para estudio de la anatomía.

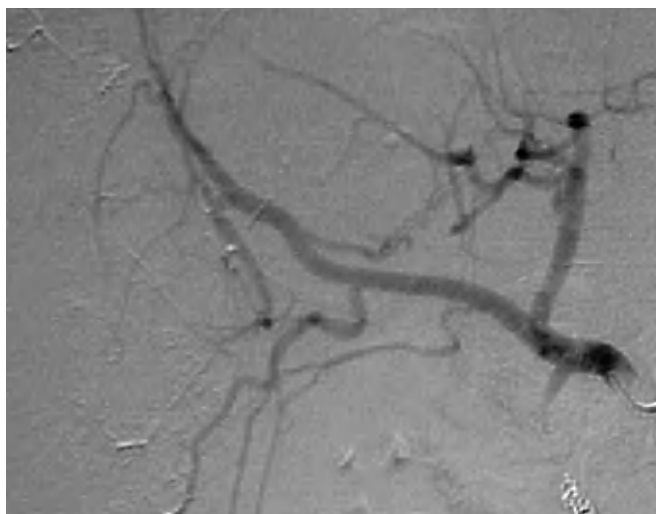


Fig. 2.—Embolización mediante coils metálicos de arteria gastroduodenal, con el fin de evitar perfusión de quimioterapia a órganos vecinos.

RESULTADOS

El resultado inmediato del procedimiento fue técnicamente satisfactorio en la totalidad de los pacientes, tanto en lo que se refiere a la localización ecográfica y punción de la arteria subclavia izquierda, al implante del reservorio, a la colocación del extremo de la cánula en el lugar deseado, como a la correcta distribución del contraste tras las embolizaciones. El extremo de la cánula se ubicó en la arteria hepática propia o común en 31 casos, tres en la arteria hepática derecha (encontrándose recolocada la punta en hepática propia en controles posteriores), y en los dos restantes se colocó en la arteria hepática izquierda procedente de la gástrica izquierda y en la hepática derecha procedente de la mesentérica superior.

Se embolizaron arterias que pudieran provocar fuga de quimioterápico en 18 (56%) de los pacientes: en 16 se embolizó la arteria gastroduodenal, en uno la gastroduodenal y la arteria hepática accesoria derecha con origen en la mesentérica superior, y en el restante la gastroduodenal y la arteria hepática izquierda accesoria con origen en la gástrica izquierda. En el resto de los pacien-

tes no fue necesario realizar ninguna embolización, debido a las características anatómicas o por la historia de cirugía previa.

El estudio angiográfico realizado previo al procedimiento reveló variantes anatómicas (tabla 1) en ocho (24%) pacientes, que en ningún caso impidieron la realización del procedimiento.

El tiempo medio de permanencia de los reservorios, contado hasta el fallecimiento, la pérdida del seguimiento o la retirada, fue de 222,4 días, con un máximo de 740 y un mínimo de 22.

Los estudios de TC abdominopélvica realizados para evaluación de la respuesta radiológica hepática, mostraron signos de regresión tumoral en un 18% de los pacientes, en un 58% se estabilizó y en un 24% se evidenció progresión de la afectación hepática.

La supervivencia observada, contada como el tiempo medio desde la colocación del reservorio hasta el fallecimiento, la pérdida de seguimiento o la fecha de finalización del estudio, fue de 613 días, con un máximo de 1.354 y un mínimo de 36 (fallecimiento por peritonitis fecaloidea secundaria a dehiscencia de sutura); que resultó en un 75,75% de supervivencia a los seis meses, un 51,51% al año y un 27,27% a los dos años.

Al término del estudio, un 27,27% de los pacientes incluidos permanecen vivos, en un 27,27% se ha perdido su seguimiento y un 45,45% ha fallecido.

Las complicaciones surgidas a lo largo del tratamiento, desde la colocación del dispositivo hasta la administración de quimioterápicos y sin distinguir la severidad, fueron un total de 13 (36,1%). Si se contabilizan únicamente los pacientes que presentaron complicaciones secundarias a la técnica o provocadas por el catéter, fueron un total de ocho (22,2%) (tabla 2). Además, se observaron dos complicaciones médicas que podrían estar en relación con el tratamiento: una fue la constatación de una pancreatitis en un paciente con obstrucción de la arteria hepática y otra fue la aparición de molestias gástricas y duodenitis en un paciente con trombosis de la arteria hepática, lo que provocaba en ambos casos reflujo hacia el tronco celíaco (figs. 3 y 4).

DISCUSIÓN

Aproximadamente, entre el 15 y el 25% de los pacientes con un tumor colorrectal presentan metástasis hepáticas en el mo-

TABLA 1
RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO

<i>Fase proceso</i>	<i>Casos</i>	<i>Localización</i>
Acceso	36	Arteria subclavia izquierda
Punta de cánula	31	Arteria hepática común o arteria hepática propia
	3	Arteria hepática derecha (posteriormente en arteria hepática propia)
	1	Arteria hepática izquierda dependiente de arteria gástrica izquierda
	1	Arteria hepática derecha con origen en arteria mesentérica superior
Variantes anatómicas	8 (24%)	4 Arteria hepática izquierda con origen en gástrica izquierda
		1 Arteria hepática derecha accesoria de mesentérica superior
		1 Arteria hepática derecha con origen en arteria mesentérica superior
		1 Arteria hepática común de aorta
		1 Arteria hepática común de mesentérica superior
Embolizaciones	18 (56%)	16 Arteria gastroduodenal
		1 Arteria gastroduodenal + arteria hepática accesoria de mesentérica superior
		1 Arteria gastroduodenal + arteria hepática izquierda con origen en gástrica izquierda

TABLA 2
COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO

<i>Tipo de complicación</i>	<i>Casos</i>	<i>Solución</i>	<i>Casos</i>
Hematoma en reservorio	2 (5,5%)	Medidas locales, evitar infección	2
Contaminación reservorio	1 (2,75%)	Retirada y tratamiento	1
Dislocación de cánula	5 (13,8%)	Recolocación	2
		Recambio	2
		Retirada	1
Obstrucción vaso cateterizado	3 (8,33%)	Repermeabilización	1
		o (pérdida del vaso)	2
Vainas de fibrina	4 (11,1%)	Retirada	2
		o (buen funcionamiento)	2

mento del diagnóstico y aproximadamente un 20% desarrollarán metástasis hepáticas posteriormente, con una supervivencia media sin tratamiento de nueve meses tras el diagnóstico.

Actualmente, la técnica más eficaz para el tratamiento de las metástasis hepáticas es la resección quirúrgica de éstas, con una supervivencia a los cinco años del 40%, aproximadamente, pero sólo entre el 15 y el 20% de los pacientes son candidatos a la cirugía^{7,8}. Últimamente se han desarrollado técnicas complemen-

tarias, como la embolización portal para conseguir hipertrofia hepática, y así ampliar la cantidad de pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento quirúrgico, o la ablación percutánea de lesiones. Esta última técnica también presenta la limitación del número y localización de las lesiones susceptibles de ser tratadas.

Debido al pequeño porcentaje de pacientes que se pueden beneficiar de la opción quirúrgica y si se tienen en cuenta los mo-

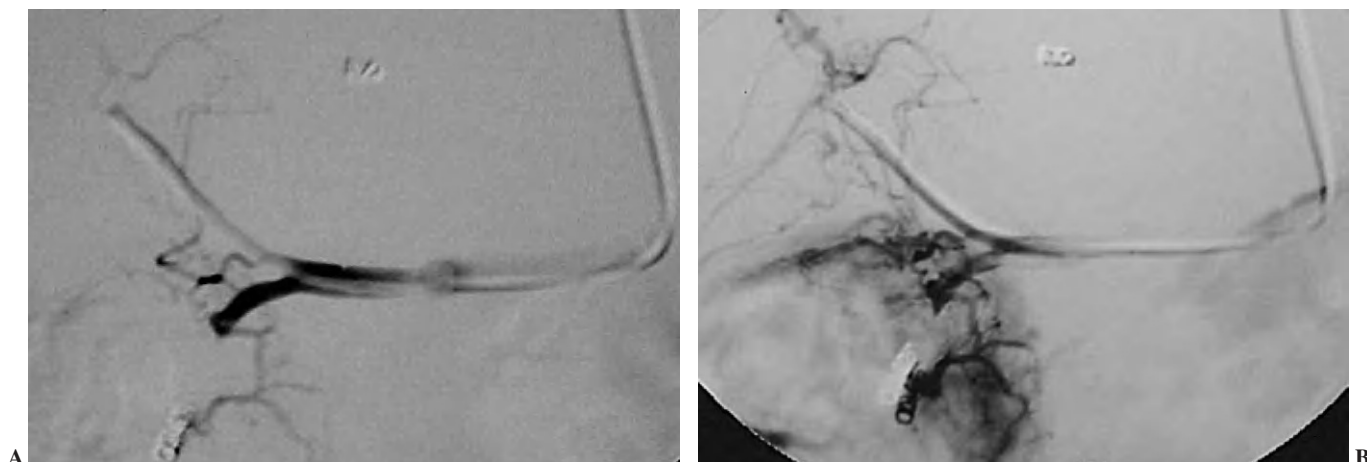


Fig. 3.—A y B) Punta de cánula en arteria hepática derecha con presencia de vaina de fibrina. Vasos colaterales hacia duodeno.

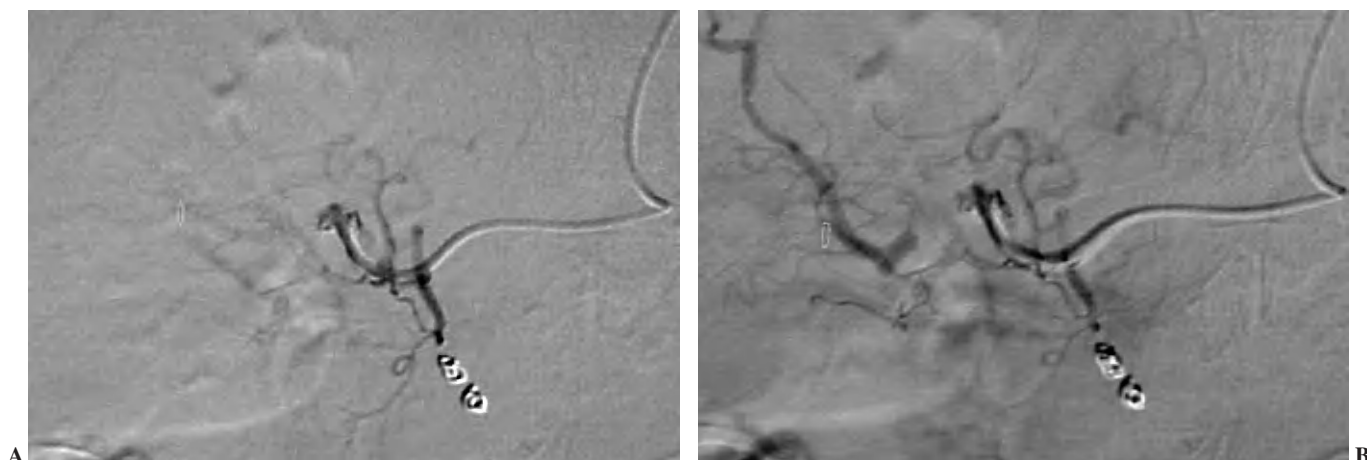


Fig. 4.—A y B) Obstrucción de arteria hepática derecha, con repermeabilización distal por colaterales.

destos resultados que ofrece la quimioterapia sistémica (20-50% de tasa de respuesta con los regímenes más efectivos), parece necesario desarrollar alternativas de tratamiento para los pacientes con afectación metastásica hepática localizada pero extensa o que presenten una recidiva tras la resección quirúrgica. Este fue el planteamiento que llevó a Sullivan et al¹⁰ en 1964, a llevar a cabo los primeros tratamientos quimioterápicos intraarteriales en este tipo de pacientes, con buenos resultados, basándose en las ventajas teóricas (altas concentraciones de fármaco con mínima toxicidad sistémica) que este abordaje permitía. Múltiples estudios posteriores han consolidado este planteamiento como alternativa efectiva en pacientes seleccionados.

Se distinguen básicamente dos modos de acceder a la arteria hepática con este fin: abordaje quirúrgico (laparotomía o laparoscopia) o percutáneo (cateterizaciones repetidas o catéter asociado a reservorio). Aunque la cateterización múltiple es un método en uso y de relativa sencillez de ejecución, presenta inconvenientes como el daño arterial, la incomodidad para el paciente y probablemente un mayor coste económico, aunque esto último esté en función del tiempo que se prevea mantener el tratamiento.

Clásicamente el abordaje ha sido quirúrgico, mediante laparotomía, disección profunda con exposición de arteria hepática y ligadura de ramas adyacentes, canulación y conexión con un reservorio subcutáneo, con la morbilidad que un procedimiento quirúrgico de esta entidad supone.

Actualmente, se acepta que la implantación de este tipo de dispositivos debe realizarse mediante abordaje percutáneo debido a su menor agresividad y tasa de resultados comparables (tabla 3), salvo en los casos en que el paciente se vaya a someter a una laparotomía por otras razones^{11,12}. En general, el método quirúrgico ofrece como ventajas mayor estabilidad de la cánula, ya que habitualmente se fija mediante ligadura quirúrgica a la arteria gastroduodenal (con los inconvenientes que esto supone en caso de retirada del dispositivo), la posibilidad de implantar bombas de perfusión continua en vez de reservorios (lo cual pa-

rece factible técnicamente mediante abordaje percutáneo) y la opción de realizar una colecistectomía preventiva en el mismo acto quirúrgico, con el fin de evitar colecistitis farmacológica.

El modo percutáneo ofrece, además de las ventajas evidentes, la posibilidad de solucionar gran parte de las complicaciones posteriores a la implantación del dispositivo en la propia sala de angiografía. Asimismo, las nuevas variantes técnicas con fijación de la punta del catéter mediante *coils*¹³ han solucionado en parte un problema importante como es la descolocación de la cánula. Dicha técnica consiste en la fijación del extremo más distal del catéter en la arteria gastroduodenal, mediante la liberación de *coils* metálicos alrededor, y posteriormente se realiza la perfusión de quimioterápico en la arteria hepática común a través de un agujero realizado previamente en la cánula.

Los abordajes utilizados para la colocación del catéter en la arteria hepática son, según los diferentes autores, fundamentalmente dos: mediante punción femoral o mediante punción subclavia. El acceso femoral presenta la ventaja de evitar el potencial riesgo de complicaciones isquémicas cerebrales o de lesiones del plexo braquial que supone la punción subclavia, así como la posibilidad de provocar un neumotórax. Sin embargo, la implantación del reservorio en el pliegue inguinal o próximo a la articulación de la cadera supone una mayor incomodidad para el paciente y un mayor riesgo de acodamiento del catéter o incluso rotura del dispositivo por estrés traumático. El abordaje a través de la arteria subclavia izquierda permite la colocación del reservorio subcutáneo de modo más confortable para el paciente y minimiza el riesgo de provocar déficit neurológico por embolización distal, a pesar de lo cual hay evidencia reciente de accidentes isquémicos por embolismos a través de la arteria vertebral izquierda¹⁴⁻¹⁷. En nuestro estudio no se registraron complicaciones neurológicas ni presencia de neumotórax tras la punción guiada por ecografía.

Respecto a las complicaciones que más frecuentemente se dan con esta técnica, en general se obtuvo un índice de complicaciones aceptable (22,2-36%), algo mayor que en otros trabajos similares al nuestro (21,5%)¹⁸ y algo mayor también que con el método quirúrgico¹⁹, sin embargo estos trabajos dividían las complicaciones en menores y mayores, y no especificaban exactamente si incluían ambas.

Como complicación más frecuente en nuestro trabajo aparece la dislocación de la punta de la cánula (13,8%) (fig. 5), y esta cifra es similar a la descrita por otros autores que han empleado el mismo método (14,5%) aunque claramente mayor a la conseguida por la cirugía mediante la ligadura quirúrgica (4,5%)¹⁹. Sin embargo, Arai et al⁴ desarrollaron un método de fijación del catéter que permite disminuir los índices de dislocación en torno al 5%¹³, lo que mejora claramente el rendimiento de la opción percutánea.

Respecto a otras complicaciones de importancia relacionadas con el dispositivo, como la trombosis de la arteria hepática (8,33%) y la obstrucción de la cánula por vainas de fibrina (11,1%), resultaron ambas similares o inferiores a otros trabajos, muy probablemente debido al régimen de heparinizaciones del reservorio y la anticoagulación a la que eran sometidos los pacientes.

De la trombosis de arteria hepática se derivaron complicaciones médicas en dos ocasiones (pancreatitis y doudenitis) por reflujo de quimioterápico a través del tronco celiaco, pero en los demás pacientes las embolizaciones realizadas para evitar fuga del fármaco fueron efectivas y no se registraron incidencias de

TABLA 3

COMPLICACIONES EN OTRAS SERIES

<i>Matsuda et al</i> ¹⁵		
Complicación	Quirúrgico (n = 41)	Percutáneo (n = 36)
Obstrucción catéter	14 (34%)	8 (22%)
Infecciones	4 (9,7%)	0 (0%)
Dislocaciones catéter	0 (0%)	10 (27%)
Hematomas	4 (9,7%)	2 (5%)
Roturas dispositivo	7 (17%)	0 (0%)
Neumotórax	0 (0%)	2 (5%)
Oclusión arteria hepática	2 (4,8%)	0 (0%)
<i>Aldrighetti et al</i> ¹⁶		
Complicación	Quirúrgico (n = 28)	Percutáneo (n = 28)
Hospitalización	8,2 ± 2,2	1,8 ± 0,7
Analgesia	9,7 ± 3,2	2 ± 0,9
Num. Ciclos QT	6,5 ± 4,2	4,3 ± 3,4
Complicaciones dispositivo	7,1%	42,7%

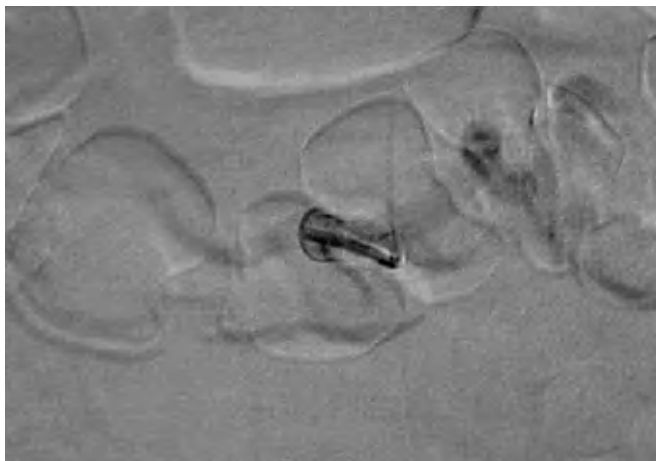


Fig. 5.—Migración de la punta de cánula a tronco celíaco.

este tipo. Dichas complicaciones pudieron provocarse por la administración del quimioterápico sin la pertinente comprobación angiográfica del funcionamiento del dispositivo, ya que ésta hubiera detectado la fuga de fármaco a otros territorios.

Los índices de respuesta al tratamiento obtenidos, aunque son difícilmente extrapolables y fueron planteados como objetivo secundario, resultaron del 58% para estabilización y del 18% para regresión parcial de la afectación hepática. La supervivencia a los dos años fue del 27,27%. Los resultados muestran un bajo índice de progresión (24%) y una supervivencia a los dos años similar a la descrita en otros estudios^{20,21}.

Múltiples trabajos muestran un mayor índice de respuesta al tratamiento y tiempos medios hasta la progresión claramente superiores para la administración intraarterial de agentes quimioterápicos en afectación hepática comparado con la administración sistémica²². Sin embargo, actualmente persiste cierta controversia sobre la supervivencia conseguida por este tipo de tratamiento, pero gran parte de la discordancia en los resultados viene dada en parte no por la vía de administración sino por el agente administrado.

Nuestra experiencia es positiva, tanto en la realización del procedimiento como en los resultados obtenidos, y pensamos que se trata de una técnica segura, efectiva y que no afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer*. 1996;77:1254-62.
2. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230:309-318 [discussion 318-21].
3. Sullivan RD, Norcross JW, Watkins E Jr. Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic-artery infusion. *N Engl J Med*. 1964;270:321-7.

4. Arai Y, Endo T, Sone Y, et al. Management of patients with unresectable liver metastases from colorectal and gastric cancer employing an implantable port system. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992;31:99-102.
5. Minoyama A, Yoshikawa M, Ebara M, Saisho H, Sugiura N, Otho M. Study of repeated arterial infusion chemotherapy with a subcutaneously implanted reservoir for advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 1995;30:356-66.
6. Toyoda H, Nakano S, Kumada T, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, et al. The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1995;52:295-9.
7. Habbe TG, Mc Cowan TC, Goertzen TC, Leveen RF, Culp WC, Tempero MA. Complications and technical limitations of hepatic arterial infusion catheter placement for chemotherapy infusion through the hepatic artery. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;172:641-4.
8. Ozawa Z, Morita S, Hata Y, Horimi T. Two cases of cerebral and/or cerebellar infarction after reservoir implantation through the left subclavian arterial route. *Interv Radiol*. 1995;10:449-52.
9. Percutaneous implantation of a catheter with subcutaneous reservoir for intraarterial regional chemotherapy: technique and preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2000;23:202-10.
10. Sullivan RD, Norcross JW, Watkins E Jr. Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic-artery infusion. *N Engl J Med*. 1964;270:321-7.
11. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist*. 2003;8:553-66.
12. O'Connell MJ, Nagorney DM, Bernath AM, et al. Sequential intrahepatic fluorodeoxyuridine and systemic fluorouracil plus leucovorin for the treatment of metastatic colorectal cancer confined to the liver. *J Clin Oncol*. 1998;16:2528-33.
13. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L, et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg*. 1981;141:586-9.
14. Finan PJ, Marshall RJ, Cooper EH, et al. Factors affecting survival in patients presenting with synchronous hepatic metastases from colorectal cancer: a clinical and computer analysis. *Br J Surg*. 1985;72:373-7.
15. Matsuda T, Yamagishi H, Jin MB, Kobayashi Y, Sonoyama T, Oka T. Laparotomy versus interventional radiological procedures for the implantation of arterial infusion devices. *Surg Today*. 1997;27:398-402.
16. Aldrighetti L, Arru M, Angeli E, Venturini M, Salvioni M, Ronzoni M, et al. Percutaneous vs. surgical placement of hepatic artery indwelling catheters for regional chemotherapy. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:513-7.
17. Weiss L, Grundmann E, Thorhorst J, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol*. 1986;150:195-203.
18. Breedis C, Young C. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30:969-85.
19. Ensminger WD, Gyves JW. Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol*. 1983;10:176-82.
20. Ensminger WD. Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy: pharmacologic principles. *Semin Oncol*. 2002;29:119-25.
21. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bi-monthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997;15:808-15.
22. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355:1041-7.