



Metástasis hepáticas

DE CARC. DE ORIGEN DESCONOCIDO *pág. 205*DE TUMORES NEUROENDOCRINOS *pág. 212*DE CARC. COLORRECTAL T. QUIR. *pág. 217*

Puntos clave

Entre el 50 y el 70% de los pacientes con carcinoma colorrectal desarrollan metástasis hepáticas durante la evolución de la enfermedad.

La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas logra controlar la enfermedad a largo plazo en un 20-30% de los pacientes.

La radiofrecuencia de las lesiones hepáticas no resecables por su número o localización permite el control local la mayoría de las veces, sobre todo, cuando las lesiones son de tamaño inferior a 3 cm.

La quimioterapia intraarterial hepática es una opción de tratamiento cuya real utilidad debe evaluarse frente a las nuevas terapias sistémicas.

La irradiación selectiva hepática con microesferas de ytrio-90 consigue el control local de la enfermedad hepática en un porcentaje importante de casos, pero el posible beneficio derivado de añadirla al tratamiento convencional es aún objeto de estudio.

Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal: tratamientos regionales

ANTONIO VIÚDEZ Y JAVIER RODRÍGUEZ

Departamento de Oncología Médica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

El carcinoma colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en países occidentales, y ocupa el cuarto lugar en cuanto a incidencia¹. El hígado suele ser la localización más usual de afectación metastásica. Así, aproximadamente, el 20% de los pacientes presenta metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico², y entre el 50 y el 70% de los pacientes desarrollarán una afectación hepática durante el curso de la enfermedad³. La resección quirúrgica se considera como la opción de referencia en pacientes con afectación hepática única o con lesiones resecables, y ofrece una supervivencia adicional a 10 años en un 20-30% de los pacientes⁴⁻⁷. De cualquier manera, tan sólo del 10 al 20% de los pacientes con metástasis hepáticas son candidatos a resección y/o ablación por radiofrecuencia de las lesiones^{8,9}. En estos casos, la quimioterapia paliativa desempeña un papel como opción plausible. Sin embargo, en aquellos pacientes con enfermedad metastásica exclusivamente hepática se han explorado tratamientos regionales con diferentes resultados. En este trabajo revisaremos la experiencia en el uso de la quimioterapia intraarterial, la irradiación hepática selectiva y la radiofrecuencia de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.

Quimioterapia intraarterial hepática

El tratamiento de referencia en el carcinoma colorrectal metastásico, incluso en sujetos con enfermedad meramente hepática, se basa en la quimioterapia sistémica. El 5-fluorouracilo¹⁰ ha sido el tratamiento esencial duran-

te más de 40 años, con resultados modestos cuando se ha utilizado en monoterapia. La infusión continua de dicho medicamento ha demostrado una mayor eficacia que la administración en bolo, con un ligero incremento en cuanto a la mediana de supervivencia (12,1 frente a 11,3 meses). La introducción, en los últimos años, de nuevos fármacos de quimioterapia y agentes moleculares ha supuesto un significativo avance en el tratamiento de esta enfermedad. La combinación de fluoropirimidinas, como el 5-fluorouracilo, con irinotecán¹¹ u oxaliplatino¹² frente a 5-fluorouracilo en monoterapia incrementa, de manera significativa, la tasa de respuestas, hasta alcanzar en torno al 50%, así como la mediana de supervivencia (alrededor de los 20 meses). Diferentes estudios aleatorizados^{13,14} han confirmado la superioridad de dichos esquemas.

Una alternativa ampliamente ensayada para pacientes con metástasis hepáticas irresecables se basa en la administración intraarterial hepática de quimioterapia. Dado que las metástasis hepáticas se nutren en, aproximadamente, un 80% de vasos derivados de la arteria hepática¹⁵, se ha hipotetizado que dicha vía de acceso intraarterial podría incrementar la exposición del tumor a los fármacos antineoplásicos, preservándose, en cierta medida, el tejido sano. Varios estudios clínicos han demostrado la viabilidad de este método, con resultados prometedores en términos de tasa de respuesta y mediana de supervivencia. La floxuridina (FUDR)¹⁶⁻¹⁷ ha sido el fármaco más comúnmente utilizado en infusión intraarterial hepática, con tasas de respuestas en diversos estudios superiores al 50%.

Un metaanálisis¹⁸ de 7 estudios, con más de 500 pacientes, demostró la superioridad del tratamiento por vía intraarterial hepática con

Lectura rápida



En el cáncer colorrectal, el hígado es la localización más frecuente de afectación metastásica, de forma que el 20% de los pacientes tiene metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico, y del 50 al 70% de los pacientes las desarrolla en el curso de la enfermedad.

Cuando es posible, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en pacientes con afectación hepática aislada, y ofrece la posibilidad de incrementar la esperanza de vida en un 20-30% de los pacientes.

La aparición de nuevos fármacos activos ha incrementado, significativamente, la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica irresecable. La combinación de fluoropirimidinas con nuevos agentes quimioterápicos como el irinotecán y el oxaliplatino ofrece respuestas en torno al 50% de los pacientes, y la mediana de supervivencia de los pacientes tratados es de unos 20 meses. Estas cifras se han mejorado con la adición de terapias dirigidas, como bevacizumab o cetuximab, en primera o ulteriores líneas de tratamiento.

Una alternativa para pacientes con metástasis hepáticas irresecables se basa en la administración intraarterial hepática de quimioterapia.



FUDR o 5-fluorouracilo cuando se comparaba con fluoropirimidinas en monoterapia intravenosa en términos de tasa de respuestas objetivas, y no se apreció, sin embargo, diferencias significativas en cuanto a supervivencia (16 frente a 12,2 meses, respectivamente). En contraste con estos resultados, un estudio inglés¹⁹ fracasó a la hora de demostrar diferencias en la administración, por vía intravenosa o intraarterial, de 5-fluorouracilo y leucovorín (según esquema De Gramont). Es destacable, además, el hecho de que el tratamiento sistémico utilizado en estos estudios comparativos tiene una eficacia menor que las terapias sistémicas utilizadas en la actualidad (oxaliplatino o irinotecán, combinado o no con terapias biológicas). Por ello, no existen suficientes evidencias sobre la mayor superioridad o no de la vía intraarterial sobre la sistémica.

El oxaliplatino, un platino de tercera generación, administrado por vía sistémica, es un fármaco activo en el carcinoma colorrectal, especialmente en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorín¹²; y esta combinación es efectiva tanto en primera línea (tasa de respuesta del 29-66 %, mediana de supervivencia de 15 a 19 meses), como en segunda línea (tasa de respuesta del 13-57%, mediana de supervivencia de 9 a 17 meses)²⁰. En modelos preclínicos, la administración intraarterial hepática de oxaliplatino permite alcanzar una mayor concentración en el tejido tumoral respecto al tejido sano²¹. En ensayos clínicos en fase I, los análisis farmacocinéticos de la administración intraarterial de oxaliplatino indican que el área bajo la curva, la vida media y el aclaramiento renal de este fármaco son comparables a los valores obtenidos con la infusión intravenosa, y muestran un índice de extracción hepática del 50%. Además, no se han apreciado interacciones con 5-fluorouracilo intravenoso y con ácido folínico en cuanto a la distribución y eliminación de oxaliplatino²². Como la probabilidad de recurrencia extrahepática es alta en pacientes tratados sólo con quimioterapia intraarterial hepática¹⁸, la combinación de quimioterapia sistémica y/o terapias biológicas con agentes administrados por vía intraarterial surge como una estrategia de tratamiento atractiva en pacientes con enfermedad confinada en el hígado. En esta línea, un estudio francés²³ publicado recientemente ha mostrado la eficacia y seguridad de la administración intraarterial de oxaliplatino en combinación con terapia sistémica con 5-fluorouracilo y leucovorín en pacientes con afectación hepática aislada de carcinoma colorrectal. Hace falta esperar los resultados de estudios en fase II y III para demostrar la potencial eficacia de estas alternativas.

Irradiación hepática selectiva

Históricamente, la irradiación externa en tumores hepáticos ha mostrado pobres resultados; en parte, explicados por la escasa capacidad del parénquima hepático sano de soportar las dosis de radiación necesarias para tratar lesiones metastásicas^{24,25}. En la última década, se ha desarrollado clínicamente una estrategia terapéutica, ideada en los años setenta, que persigue administrar dosis de radiación efectivas a tumores hepáticos sin generar un daño irreparable en el tejido hepático sano mediante la inyección intraarterial hepática de microesferas biocompatibles cargadas con isótopos radiactivos. El procedimiento se basa, como el anterior, en la vascularización, preferentemente arterial, de las lesiones metastásicas hepáticas¹⁵, vascularización que, además, suele ser profundamente aberrante, con una mayor proliferación endotelial, fistulas arteriovenosas y alteraciones estructurales de arteriolas, capilares y vénulas²⁶. El isótopo más empleado ha sido el ytrio-90, emisor de irradiación beta que se caracteriza por su escasa penetración en tejidos (media de 2,5 mm y máxima de 11 mm en la mayoría de ellos). Y, para su vehiculización, se han empleado microesferas de vidrio o de resinas, en general, de diámetros de 25 a 40 micras.

Inyectadas en la arteria hepática o sus ramas, las microesferas cargadas con ytrio-90 se distribuyen, de manera aleatoria, en el hígado en función de las características del flujo arterial hepático, de la diferencia de vascularización entre el tumor y el hígado no tumoral o del tamaño del tumor. Por tanto, la dosimetría en esta forma de braquiterapia es compleja y, a menudo, heterogénea, y puede variar notablemente de unas lesiones a otras en un mismo paciente. En general, se trata de un procedimiento bien tolerado, ya que la escasa penetración de la radiación permite el tratamiento ambulatorio y las complicaciones potencialmente más graves, derivadas de la implantación accidental de microesferas en otros órganos como el tracto digestivo o el pulmón, pueden evitarse realizando antes del tratamiento una simulación con partículas del mismo tamaño, como los macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99 utilizados habitualmente en clínica.

Varios estudios han valorado la eficacia de la irradiación selectiva hepática de metástasis de carcinoma colorrectal con esferas de ytrio-90. En 2 pequeños estudios pioneros realizados en torno a 1990, en los que el tratamiento se hizo de forma intraoperatoria, se observó un

descenso significativo del *carcinoembryonic antigen* "antígeno carcinoembrionario" (CEA) en todos los pacientes tratados, y en el segundo, además, se apreció una respuesta radiológica de la enfermedad en 10 de los 22 pacientes valorados^{27,28}. Más adelante, un estudio en 30 pacientes en progresión tras quimioterapia intraarterial hepática con 5-fluorouracilo ha mostrado una tasa de respuesta superior al 90%, con una supervivencia del 46% a los 18 meses y con patrones de recaídas fundamentalmente extrahepáticas²⁹.

Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado que comparaba el tratamiento con 5-fluorouracilo y leucovorín sistémicos con el mismo esquema seguido de irradiación selectiva hepática ha mostrado un incremento estadísticamente significativo a favor del tratamiento combinado en la tasa de control de enfermedad, el intervalo libre de progresión (18,6 frente a 3,6 meses) y la mediana de supervivencia (29,4 frente a 12,8 meses)³⁰. En un segundo ensayo clínico aleatorizado que comparaba la quimioterapia intraarterial hepática con FUDR frente a dicho esquema más irradiación selectiva hepática, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado en cuanto a intervalo libre de progresión (19,2 meses frente a 10,1 meses) y supervivencia³¹. Por último, muy recientemente se han presentado los resultados preliminares de 3 series de pacientes con resultados interesantes: la experiencia observada en más de 300 pacientes tratados con esta técnica en Estados Unidos, con diferencias apreciables en cuanto a mediana de supervivencia³²; y 2 ensayos de fase I con la combinación de irradiación selectiva hepática y esquemas convencionales de quimioterapia en primera línea (FOLFOX)³³ y segunda línea (FOLFIRI)³⁴, en los que aparecen resultados prometedores en términos de respuesta radiológica, mediana de supervivencia e intervalo hasta progresión hepática. Hay varios ensayos más en marcha que estudian el potencial beneficio que cabría esperar de la suma de terapias dirigidas (bevacizumab o cetuximab) a esquemas de tratamiento combinados (irradiación selectiva hepática más FOLFOX o FOLFIRI). Probablemente, estos estudios permitan dilucidar si la realización de irradiación selectiva ofrecerá ventajas sobre los tratamientos actualmente disponibles.

Ablación por radiofrecuencia

Las células tumorales son más sensibles que las sanas al calor, debido a la menor capacidad

de vasodilatación del lecho vascular³⁵. Sobre esta base se ideó la posibilidad de aplicar calor en tumores hepáticos mediante la aplicación de radiofrecuencia. Utilizando electrodos implantables de forma percutánea o intraoperatoria, la radiofrecuencia produce una agitación iónica que, en un segundo tiempo, genera calor. El tamaño medio del diámetro lesional eficaz conseguido mediante radiofrecuencia se ha establecido entre 4 y 5 cm, de forma que este tratamiento es de intención radical en lesiones pequeñas (especialmente las de hasta 3 cm). En un estudio de más de 100 pacientes, se consiguió el control local de las lesiones tratadas en un 70% de los pacientes, y se observó un peor resultado en los pacientes con lesiones mayores de 3 cm³⁶. Sin embargo, aparecieron en la evolución nuevas metástasis hepáticas en el 50% de los pacientes, de forma que la supervivencia a los 2 y 3 años fue del 67 y el 33% respectivamente. La recidiva en las lesiones tratadas es más frecuente cuando no se consigue necrosis del margen de seguridad tisular, sobre todo, en lesiones de más de 3 cm. Además, en las lesiones perivasculares resulta más difícil lograr la necrosis tumoral completa por el efecto disipante del calor del flujo sanguíneo vecino, aunque esto puede obviarse si la radiofrecuencia se aplica de forma intraoperatoria mediante pinzamiento del pedículo hepático. En conjunto, la radiofrecuencia de las metástasis hepáticas es, fundamentalmente, un tratamiento complementario del quirúrgico o alternativo a éste cuando la cirugía resulta contraindicada por cualquier motivo.

Bibliografía

GH www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Metaanálisis
■ Epidemiología

1. Parkin DM, Pisan P, Finlay J: Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancer in 1990. *Int J Cancer*. 1999;80:827-41.
2. Fiorentini G, Poddie DB, Giorgi UD, et al. Global approach to hepatic metastases from colorectal cancer: indication and outcome of intra-arterial chemotherapy and other hepatic directed treatments. *Med Oncol*. 2000;17:163-73.
3. August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT, et al. Hepatic resection of colorectal metastases: influence of clinical factors and adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil via Tenckhoff catheter on survival. *Ann Surg*. 1985;201:210-8.
4. Fong Y, Cohen A, Fotner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *JCO*. 1997;15:938-46.
5. Nagashima I, Oka T, Hamada C, et al. Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:739-43.

Lectura rápida



Un metaanálisis de 7 estudios con más de 500 pacientes ha demostrado la superioridad del tratamiento intraarterial frente al sistémico con fluoropirimidinas en términos de respuestas objetivas, pero no en términos de supervivencia.

Un estudio reciente ha demostrado la eficacia y seguridad de la administración intraarterial hepática de oxaliplatino en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorín sistémicos.

La irradiación hepática selectiva consiste en la inyección por vía intraarterial hepática de microesferas cargadas con isótopos radiactivos.

En 2 estudios aleatorizados se ha observado un incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuesta, el intervalo libre de progresión y la mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal que recibían tratamiento combinado (irradiación hepática selectiva más quimioterapia sistémica o intraarterial) frente a los que sólo recibían quimioterapia.

La aplicación de calor por radiofrecuencia logra la destrucción tisular en un área de entre 4 y 5 cm alrededor del electrodo generador, que puede implantarse percutáneamente o de forma intraoperatoria en tumores hepáticos.

En un estudio amplio, la radiofrecuencia de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal consiguió el control local de las lesiones tratadas en un 70% de los casos, y se observó un peor resultado en las lesiones mayores de 3 cm.



Bibliografía recomendada

Meta-analysis Group in Cancer.

Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 1996;88:252-8.

Metaanálisis que mostró una mayor tasa de respuesta y control local hepático de la enfermedad con la quimioterapia intraarterial frente a la sistémica.

Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. JCO. 2005;23:22.

Uno de los estudios fase II más importante, en el que se demuestra una tasa de respuesta significativa del oxaliplatino intraarterial asociado a quimioterapia sistémica.

Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomized phase II trial of SIR-spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin alone in advanced colorectal cancer. Journal of Surgical Oncology. 2004;88:78-85.

Ensayo en fase II que muestra un control local apreciable tras la irradiación hepática selectiva con microesferas de ytrio-90 en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico en hígado.

Welsh JS, Kennedy AS, Thomadsen B. Selective internal radiation therapy (SIRT) for liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2006;66 Supl 2:S62-S73.

Análisis exhaustivo de la eficacia de la irradiación selectiva hepática con microesferas de ytrio-90 en pacientes con afectación hepática de carcinoma colorrectal.

Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. Eur J Ultrasound. 2001;13:149-58.

Estudio fase II de referencia, con más de 100 pacientes analizados, que justifica la utilización de radiofrecuencia en metástasis hepáticas menores de 3 cm en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico en el ámbito hepático.

6. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg. 1995;19: 59-71.
7. Taylor M, Forster JG, Langer B, et al. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. Am J Surg. 1997;173:467-71.
8. Stangl R, Altendorf-Hoffman A, Charnley RM, et al. Factor influencing the natural history of colorectal liver metastases. Lancet. 1994;343:1405-10.
9. Doci R, Bignami P, Montalto F, et al. Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection. Tumori. 1995;81 Supl:143-6.
10. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. Cancer Meta-Analysis Project. JCO. 1994;12:960-9.
11. 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.
12. Golberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. JCO. 2004;22:23-30.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. NEJM. 2004;350: 2335-42.
14. Venook A, et al. CALGB 80203D. Abstract 3509. ASCO 2006.
15. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol. 1954;30:969-75.
16. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Long term results of a prospective randomized trial. JCO. 1992;10:1112-8.
17. Allen-Merish TG, Earlam S, Fordy C, et al. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. Lancet. 1994;344:1255-60.
18. Meta-analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 1996;88:252-8.
19. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: A multicentre randomised trial. Lancet. 2003;361:368-73.
20. Cuiv CR, Clemett D, Wiseman LR. Oxaliplatin: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in metastatic colorectal cancer and its potential in other malignancies. Drugs. 2000;60:895-924.
21. Dzodic R, Gomez-Abuin G, Rougier P, et al. Pharmacokinetic advantage of intra-arterial hepatic oxaliplatin administration: comparative results with cisplatin using a rabbit VX2 tumor model. Anticancer Drugs. 2004;15:647-50.
22. Extra JM, Marty M, Brienza S. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. Seminars in Oncology. 1998;25(2 Supl 5):13-22.
23. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. JCO. 2005;23:22.
24. Lawrence TS, Roberson JM, Anscher MS, et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. Int J Radiat Biol Phys. 1995;31:1237-48.
25. Lawrence TS, Ten Haken RK, Tesser RJ, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. Int J Radiat Biol Phys. 1992;23:781-8.
26. Hirst DG. Blood flow and its modulation in malignant tumors. En: Willmott N, Daly JM, editores. Microspheres and regional cancer therapy. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 31-56.
27. Gray BN, Burton MA, Kelleher DK, et al. Selective internal radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: Measurement of response rate. J Surg Oncol. 1989;42:192-6.
28. Gray BN, Anderson JE, Burton MA, et al. Regression of liver metastases following treatment with yttrium-90 microspheres. Aust NZ J Surg. 1992;62:105-10.
29. Stubbs RS, Cannan RJ, Mitchell AW. Selective internal radiation therapy (SIRT) with 90Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology. 2001;48:3337.
30. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomized phase II trial of SIR-spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin alone in advanced colorectal cancer. J Surg Oncol. 2004;88:78-85.
31. Gray BN, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomized trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. Ann Oncol. 2001;12:1711-20.
32. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Liver brachytherapy for unresectable colorectal metastases: US results 2000-2004. Abstract. Proceedings of the 2005 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2005:155.
33. Van Hazel G, Price D, Bower G, et al. Selective internal radiation therapy (SIRT) plus chemotherapy with FOLFOX-4. A phase I dose escalation study. Proceedings of the 2005 Gastrointestinal Symposium 2005:216.
34. Van Hazel G, Price D, Cadarci J, et al. Selective internal radiation therapy (SIRT) plus systemic chemotherapy with irinotecan. Proceedings of the 2005 Gastrointestinal Symposium 2005:137.
35. Sugiyama A, Katamaya M, Matsuda T, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with hyperthermia for metastatic liver tumor of colorectal cancer. Semin Oncol. 1997;24 Supl 6:135-8.
36. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases. Eur J Ultrasound. 2001;13:149-58.