

FORMACIÓN CONTINUADA

Radioembolización de tumores hepáticos con ^{90}Y -microesferasRadioembolization with ^{90}Y -microspheres for liver tumorsM. Rodríguez-Fraile^{a,c,d,*} y M. Iñarrairaegui^{b,c,d,e}^a Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra^b Unidad de Hepatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^c Área de Oncología Hepatobiliopancreática, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^d Instituto de Investigaciones Sanitarias de Navarra (IDISNA), España^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Pamplona, España

El aumento en la incidencia de tumores hepáticos primarios y metastásicos ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas de tratamiento mínimamente invasivas. La radioembolización hepática (RE) o irradiación hepática selectiva, es una forma de braquiterapia consistente en la administración por vía arterial de microesferas cargadas de Ytrio-90 (^{90}Y)¹. El ^{90}Y es un emisor beta de alta energía, con un periodo de semidesintegración de 64 horas y con una escasa penetración en los tejidos (2,5 mm de media).

Como otras terapias intraarteriales, la radioembolización se basa en la irrigación característica del hígado y de los tumores hepáticos. Por un lado, el hígado recibe la mayor parte de su flujo sanguíneo a través de la vena porta, mientras que los tumores hepáticos primarios como el hepatocarcinoma (HCC) y las metástasis, se irrigan preferencialmente por la arteria hepática. Como consecuencia de esta diferente vascularización, una mayor proporción de microesferas quedan alojadas en la microvasculatura tumoral, y el tejido tumoral recibe una mayor dosis de radiación que el tejido no tumoral. Esto también se debe en parte al tamaño de las microesferas, suficientemente pequeño como para acceder a los vasos tumorales, pero demasiado grande como para atravesar el lecho capilar hasta la circulación venosa. El daño tisular generado por la radiación beta del ^{90}Y es la causa fundamental tanto de la eficacia del tratamiento como de su toxicidad.

Existen dos tipos de dispositivos comerciales, que difieren fundamentalmente del material que componen las esferas: esferas de resina (SIR-Spheres®) y esferas de vidrio (TheraSpheres®). Sus principales diferencias se reflejan en la [tabla 1](#).

Indicaciones y contraindicaciones a de la radioembolización hepática

Las indicaciones del tratamiento mediante RE incluyen tumores hepáticos primarios o metastásicos en los que el hígado es el único órgano afectado o bien el órgano afectado con mayor repercusión clínica.

Por el contrario, las situaciones que contraindican de manera absoluta el tratamiento con RE selectiva son:

- El tratamiento previo con irradiación externa del hígado.
- La presencia de ascitis o de insuficiencia hepática (bilirrubina sérica por encima de 2 mg/dL).

- La existencia de una comunicación (shunt) hepatopulmonar superior al 20%.
- Anomalías de la vascularización hepática que pudieran producir un reflujo significativo de la sangre arterial hepática al estómago, páncreas o intestino, no susceptibles de ser embolizadas.

Procedimiento

Una vez que el paciente ha sido evaluado por un equipo multidisciplinar (hepatólogos, oncólogos, radiólogos, médicos nucleares, cirujanos hepatobiliares... etc.) y propuesto como candidato a RE, es necesario llevar a cabo una precisa planificación que permita la administración segura y eficaz del tratamiento ([fig. 1](#)). Por ello, es imprescindible la realización de una arteriografía hepática, que defina la anatomía vascular hepática, y una gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroagregados de albúmina ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA), que simule la distribución de las esferas en el tratamiento.

Valoración de la vascularización: arteriografía hepática

La realización de una arteriografía hepática meticulosa permite identificar la anatomía vascular hepática, así como la presencia de vascularización colateral que, desde las arterias hepáticas, pueda hacer llegar microesferas al tracto gastrointestinal o a otros órganos extrahepáticos. La llegada de microesferas a estos órganos puede ocasionar daño severo por radiación en el tejido: ulceración, perforación, pancreatitis, colecistitis... etc. En el caso de detectarse, se debe proceder a su embolización si es posible o, de manera opcional, a la colocación durante el tratamiento del catéter más allá del origen de estas colaterales, para así evitarlas.

Durante la arteriografía se puede realizar una redistribución del flujo arterial hepático, que consiste en la oclusión de arterias intra- o extrahepáticas que contribuyen a la vascularización tumoral para que, tras la infusión del tratamiento desde arterias no ocluidas, las partículas alcancen la totalidad del volumen tumoral. Esta redistribución posibilita, por ejemplo, acceder de manera eficaz al tumor desde solo una rama arterial.

Simulación de la distribución de las microesferas: gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA

Una vez que se ha comprobado en la arteriografía la posibilidad de acceder al tejido tumoral evitando la llegada de esferas a órganos extrahepáticos, se procede a la segunda parte de la simulación del tratamiento. Para ello se administran durante la arteriografía

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mrodriguez@unav.es (M. Rodríguez-Fraile).

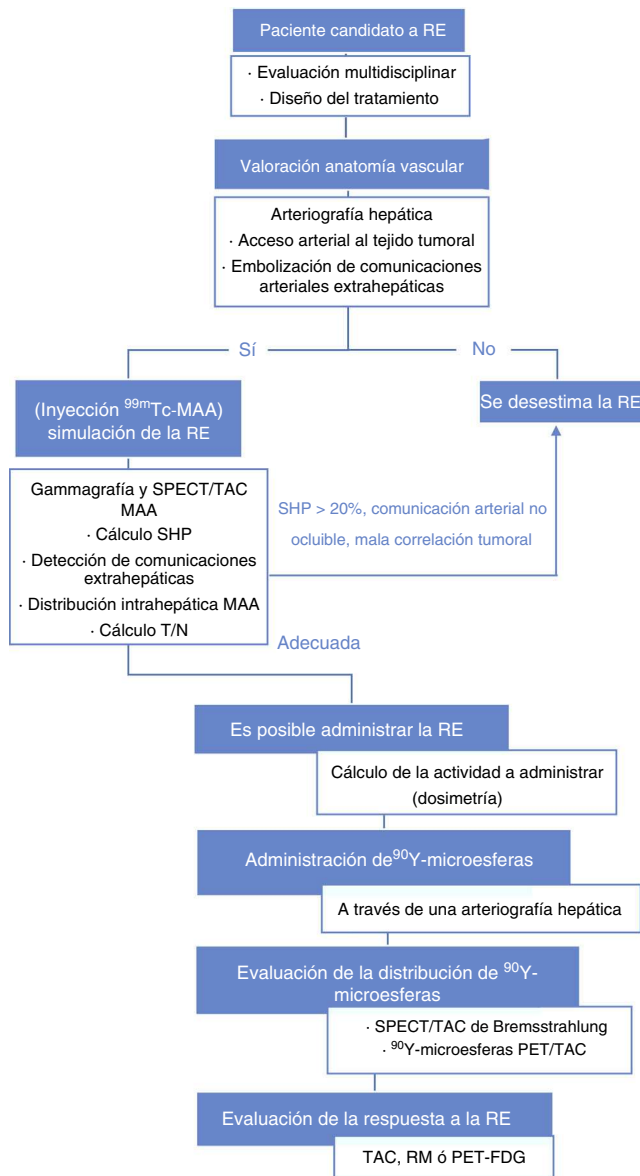


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para la radioembolización hepática con ^{90}Y -microesferas.

Tabla 1

Principales diferencias entre los dos dispositivos disponibles en el mercado para radioembolización hepática

Compuesto	Resina	Vidrio
Nombre comercial	Sir-Spheres	TheraSpheres
Diámetro	$22 \pm 10 \mu\text{m}$	$32 \pm 10 \mu\text{m}$
Actividad por partícula	50 Bq	2500 Bq
Cantidad de esferas por dosis habitual	40-80 millones	1-5 millones
Dosis media	1,5 GBq	5 GBq

alrededor de 148 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA a través de la/s arteria/s desde la/s que se planea administrar el tratamiento. Estas partículas, con un tamaño relativamente equiparable al de las ^{90}Y -microesferas, parecen tener un comportamiento aproximado al que durante el tratamiento presentarán las radioesferas. Aunque esta premisa es fuente de debate, son muchos los estudios²⁻⁵ que demuestran la capacidad de estas partículas para simular no solo la distribución de las ^{90}Y -microesferas, sino una adecuada estimación dosimétrica.

Es aconsejable que se adquieran la gammagrafía y/o la SPECT (preferiblemente SPECT/TAC) en el transcurso de las dos primeras

horas tras la inyección de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, para evitar la aparición de tecnecio libre; su aparición podría simular la llegada de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA a algún órgano extrahepático u ocasionar valores erróneos en la cuantificación.

Las imágenes gammagráficas obtenidas van a permitir: cuantificar el shunt hepatopulmonar, detectar comunicaciones arteriales extrahepáticas no identificadas en la arteriografía hepática, valorar la perfusión del volumen hepático a tratar (*target*) y calcular el índice tumor/no tumor.

Cálculo del shunt hepatopulmonar

Una característica de la vascularización neoplásica, especialmente de los hepatocarcinomas, es la formación de shunts. El shunt hepatopulmonar (SHP) posibilita que las microesferas, tras evitar las arteriolas terminales del tumor, accedan a la circulación sistémica a través de las venas suprahepáticas. Si el SHP es elevado y se depositan un gran número de radioesferas en el pulmón, pueden ocasionar daño parenquimatoso conocido como neumonitis por radiación. Este proceso puede llevar a la insuficiencia respiratoria crónica por fibrosis pulmonar e incluso a la muerte del paciente.

El porcentaje de SHP se calcula en la imagen planar de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, a partir de las cuentas totales obtenidas de las ROI dibujadas en ambos pulmones y en el hígado, y haciendo la media geométrica en las proyecciones anterior y posterior (fig. 2).

$$\% \text{Shunt hepatopulmonar} = 100 \times \frac{\text{cuentas en pulmón}}{\text{cuentas en pulmón} + \text{cuentas en hígado}}$$

Conocer el valor del SHP es determinante en la planificación de la RE. En el caso de las microesferas de cristal, su uso está contraindicado si el paciente presenta un SHP que pueda resultar en una administración superior a 0,6 GBq (16,5 mCi) de ^{90}Y a los pulmones. Para las microesferas de resina, un valor de SHP por encima del 20% contraindica la RE. No obstante, se ha de reducir la actividad a administrar al 20% si el SHP está entre el 10-15% y al 40% si está entre el 15-20%.

Gracias a la estimación empírica de la dosis absorbida (Gy) que recibirá el pulmón, es posible ser más precisos en el cálculo de la actividad. Para ello se emplea la fórmula⁶:

$$\text{Dosis absorbida (Gy)} = 50 \times \left(A \times \text{SHP}/100 \right) / M_p$$

Donde, A = actividad administrada (GBq); SHP = % shunt hepatopulmonar; M_p = masa del pulmón, que se asume que es de 1 kg.

La recomendación más extendida es que para ambos tipos de microesferas, la dosis absorbida por el pulmón no debe superar los 30 Gy en una única sesión de RE y los 50 Gy tras varias sesiones. No obstante, algunos autores recomiendan⁷ no exceder los 25 Gy en ningún caso.

Hay que tener en cuenta que el cálculo del SHP (y consecuentemente de la dosis absorbida por el pulmón) a partir de la imagen planar puede conllevar problemas metodológicos: por un lado, la atenuación que sufren los fotones provenientes del hígado es mayor que la que experimentan los que provienen del pulmón; por otro, no es posible delimitar con precisión la silueta pulmonar y hepática; por último, se asume que la masa del pulmón en todos los pacientes (independientemente del sexo, talla y peso) es la misma (1 kg). El empleo de la SPECT/TAC con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA para el cálculo del SHP permite solventar todos estos problemas metodológicos, obteniendo valores más exactos, ya que la TAC permite corregir por atenuación, delimitar los bordes anatómicos del hígado y pulmones, y calcular la masa pulmonar para cada paciente. No obstante, debido a que metodológicamente es más complicado y requiere un mayor tiempo de procesado, en nuestro centro calculamos el SHP mediante la imagen SPECT/TAC únicamente en aquellos casos en los que el SHP obtenido en la imagen planar es elevado y requiere

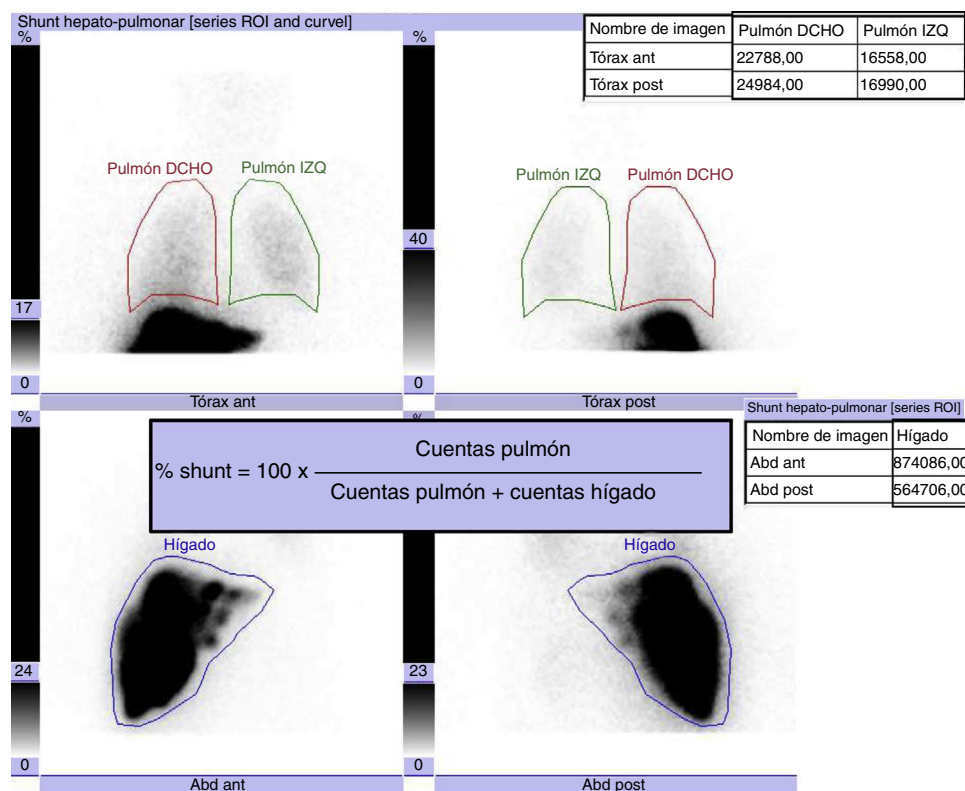


Figura 2. Cálculo del SHP a partir de la gammagrafía con ^{99m}Tc -MAA.

una estimación aún más segura de la dosis que será absorbida por el pulmón.

Detección de comunicaciones extrahepáticas

La imagen con ^{99m}Tc -MAA permite además identificar la existencia de vasos que comunican la vascularización hepática y la de otros órganos próximos (duodeno, páncreas, estómago...), cuya presencia no haya sido detectada en la arteriografía hepática. El depósito de ^{90}Y -microesferas en alguno de estos órganos puede producir daños severos por radiación. Por ello, la identificación de un foco hipercaptante de ^{99m}Tc -MAA en un órgano distinto al hígado es sugestiva de una comunicación vascular que requiere ser ocluida o evitada. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, como ya se ha comentado, la degradación del marcaje de ^{99m}Tc -MAA ocasiona la aparición de tecnecio libre que es fisiológicamente atrapado y secretado por el tracto gastrointestinal, y que puede ser malinterpretado como captación extrahepática por comunicación vascular. Se recomienda, por tanto, que transcurra poco tiempo entre el marcaje y la administración del radiofármaco, así como entre la angiografía y la gammagrafía^{8,9}. A este respecto, la administración de perclorato potásico (600 mg), 30 minutos antes de la administración de ^{99m}Tc -MAA, ha supuesto una mejora en el procedimiento, ya que este fármaco evita la captación inespecífica de tecnecio libre por el estómago¹⁰. Debido a que esta utilidad aparece especificada entre sus indicaciones, la solicitud de perclorato potásico (hasta el momento no comercializado en España) se puede hacer a la Agencia Española del Medicamento como «medicación extranjera».

Con relativa frecuencia se observa captación en estructuras vasculares que no requieren ser ocluidas ya que no ocasionan iatrogenia en el paciente. Es el caso de la presencia de captación en el trayecto de la arteria falciforme¹¹, en una trombosis portal o donde se localizan los coils (espirales metálicas) empleados en la redistribución del flujo¹².

Comparando la sensibilidad y la especificidad de la imagen planar y la tomográfica (con o sin TAC) en la detección de captación extrahepática¹³, para la imagen planar se encontraron valores del 32 y 98%, para la SPECT del 41 y 98% y para la SPECT/TAC del 100 y 93%, respectivamente. En nuestro centro se observó una disminución en la incidencia de lesiones gastrointestinales al realizar, además de la imagen planar, una SPECT o SPECT/TAC. Estas lesiones pasaron del 3,75% (3/80 pacientes) al 1% (3/299 pacientes) tras la adición de la imagen tomográfica¹⁴ (fig. 3).

Distribución intrahepática de ^{99m}Tc -MAA en el volumen hepático a tratar

Otra de las utilidades que presenta la realización de un estudio gammagráfico con ^{99m}Tc -MAA como ensayo de lo que será el tratamiento, es la de asegurar que la vía arterial elegida para la administración del tratamiento permite que las radioesferas alcancen el parénquima hepático que interesa tratar. Esto es especialmente útil cuando no se ha seleccionado como vía de administración una arteria principal o lobar, sino una o varias ramas de esta, o cuando el paciente presenta una vascularización compleja. La visualización de captación de ^{99m}Tc -MAA en el parénquima a tratar asegura que la vía elegida es adecuada.

Además, predice cómo se distribuirán las microesferas en el parénquima hepático. Si se prevé que llegarán en la misma proporción al tejido tumoral que al sano, habrá que tener en cuenta otras variables antes de decidir si el paciente debe ser tratado o no, tales como el porcentaje de tejido sano remanente, la calidad de este, si la indicación del tratamiento es paliativo, prequirúrgico, etc.

Permite, asimismo, asegurar que el tiempo transcurrido entre la administración de tratamientos previos que comprometen la vascularización hepática (ciertos quimioterápicos y antiangiogénicos) y la RE, es o no suficiente. En nuestro centro la recomendación es suspender el tratamiento con antiangiogénicos (bevacizumab y sunitinib) al menos 8 semanas antes de la RE. Sin embargo, en

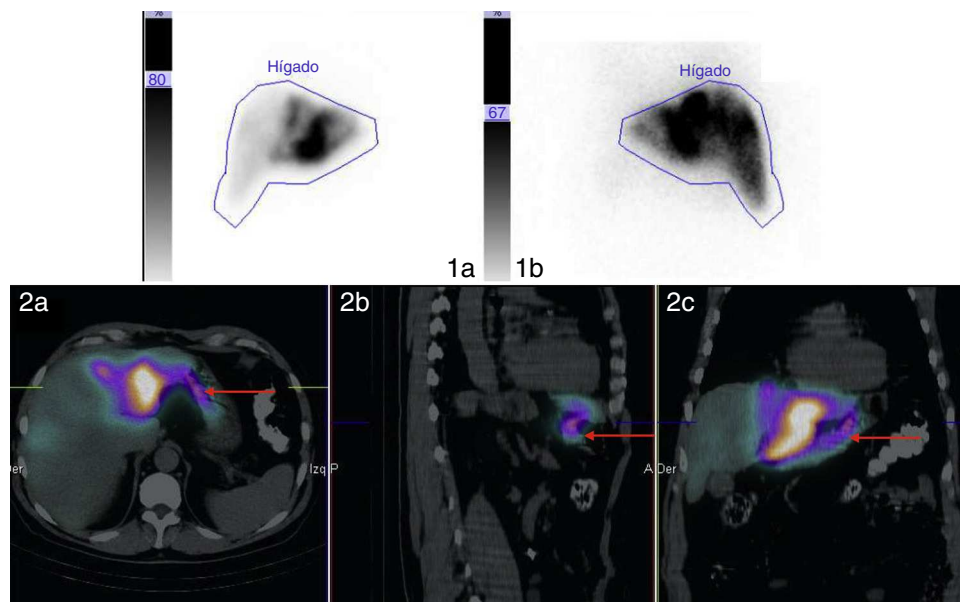


Figura 3. Imágenes gammagráficas planares 1a-b) y con SPECT/TAC 2a-c) de ^{99m}Tc -MAA en un paciente con colangiocarcinoma valorado para recibir RE. En las imágenes de SPECT/TAC se pone de manifiesto captación en estómago (flechas rojas), que pasa desapercibida en el estudio planar.

ocasiones¹⁵ tras este intervalo todavía se observa una escasa captación de ^{99m}Tc -MAA en el tejido tumoral, condicionada por la alteración vascular que ocasiona el antiangiogénico tanto en el tejido tumoral como en el sano. Se recomienda entonces esperar al menos otras 6 semanas más para conseguir una mayor eficacia con la RE.

Cálculo del índice tumor/no tumor

El índice tumor/no tumor (TN) es una medida de la captación del tejido tumoral con respecto al sano. Se emplea como variable en el cálculo de la actividad a administrar de esferas de resina, mediante el método de partición.

Para su cálculo se emplea la fórmula:

$$\text{Índice TN} = \frac{At/Mt}{Ah/Mh}$$

Donde, *At* es la actividad en el tumor; *Mt* es la masa tumoral; *Ah* es la actividad en el hígado sano; *Mh* es la masa en el hígado sano.

Para obtener la actividad en el tumor y en el tejido sano se dibujan varias ROI (del mismo tamaño y en el mismo número) en el estudio de ^{99m}Tc -MAA tanto en el tumor como en el parénquima no tumoral. El tamaño idéntico de todas las ROI permite obviar la masa en ambos compartimentos. Aunque no se ha descrito un método estandarizado para el cálculo del índice TN, la Sociedad Europea de Medicina Nuclear⁸ especifica que para ser determinado de forma precisa, se debe emplear la imagen SPECT corregida por atenuación. Además, para poder delimitar con exactitud la localización del tejido tumoral y del sano, es imprescindible el uso de la imagen radiológica (SPECT/TAC, TAC con contraste o RM).

Decisión y diseño del tratamiento

Dependiendo de la distribución anatómica de las lesiones tumorales, las radioesferas se pueden administrar a través de la arteria hepática común o de ambas hepáticas para alcanzar todo el hígado (tratamiento total o bilobar), de una de sus ramas para tratar solo un lóbulo (tratamientos lobares) o a través de arterias segmentarias o incluso de arterias nutricias tumorales, accediendo más

directamente al tumor y por tanto, dañando menos cantidad de tejido no tumoral (tratamientos segmentarios o selectivos).

Cálculo de la actividad a administrar

La actividad aconsejable para cada paciente, tal como se expone más detalladamente a continuación, debe ser calculada en función de varios factores: tipo de microesferas que se van a emplear, si el tratamiento va a ser total, lobar, segmentario o selectivo, volumen hepático y tumoral, porcentaje de SHP...etc.

Microesferas de resina (SIR-SpheresTM)

Si bien en el manual del usuario¹⁶ se especifican tres posibles métodos para el cálculo de la actividad, el método empírico ha sido relegado por los otros dos, por lo que no será descrito.

• Método de la superficie corporal (BSA)

Es el método más empleado. Asume una relación constante para distintos pacientes entre la distribución intratumoral y extratumoral. La actividad a administrar se ajusta a la superficie corporal del paciente (BSA) y al volumen tumoral hepático en cm³ (medido en la TAC/RM):

$$\text{Actividad (GBq)} = (BSA - 0,2) + \frac{\text{Volumen tumoral}}{\text{volumen tumoral} + \text{volumen del hígado sano}}$$

Al utilizar este método, la dosis de microesferas de resina debe modificarse en pacientes con SHP superior al 10%.

• Método de partición

Este método solo debe ser utilizado en casos en los que la masa tumoral pueda ser claramente definida y se limite a un área concreta. Asume que la distribución de las partículas no es uniforme y que existe una relación individual para cada paciente entre la distribución intratumoral y la extratumoral. Su finalidad es administrar la máxima actividad posible al tumor sin exceder el límite de radiación, definido como seguro, que será absorbido por el pulmón (20-50 Gy) o por el tejido hepático sano (40-70 Gy).

Para su empleo, se requiere el cálculo del SHP, del índice TN (ya definido) así como del volumen tumoral y hepático total mediante la imagen TAC, RM o incluso SPECT/TAC (mediante VOIs).

Cuando el factor limitante es la dosis que será absorbida por el hígado sano, el cálculo de la actividad se hace mediante:

$$\text{Actividad (GBq)} = \frac{Dh [(TN \times Mt) + Mh]}{50 \times [1 - (SHP/100)]}$$

Dh es la dosis absorbida límite para el hígado (Gy), *TN* es el índice T/N; *Mt* es la masa tumoral medida en la TAC/RM (kg); *Mh* es la masa en el hígado sano medida en la TAC/RM (Kg); *SHP* es el shunt hepatopulmonar (%).

Cuando lo es la dosis absorbida por el pulmón:

$$\text{Actividad (GBq)} = \frac{Dp \times Mp \times 100/SHP}{50}$$

Donde, *Dp* es la dosis absorbida límite para el pulmón (Gy); *Mp* es la masa del pulmón, que se asume que es de 1 kg; *SHP* es el shunt hepatopulmonar.

A partir de la revisión llevada a cabo en nuestro centro¹⁷ sobre 260 pacientes tratados mediante RE, se diseñó un algoritmo del cálculo individualizado de la actividad más preciso y seguro. En líneas generales, cuando se planea un tratamiento total, para el cálculo de la actividad se utiliza el método BSA. No obstante, la actividad calculada ha de reducirse a 0,8 GBq/L si el paciente presenta alguno de los siguientes factores: escaso volumen hepático (menor de 1,5 l) o tumoral (menos del 5% del tejido hepático), cirrosis concomitante o quimioterapia previa. Aun cuando no presente ninguno de estos factores, ante un tratamiento total es aconsejable reducir la actividad calculada por el método BSA entre el 10-20%.

Por el contrario, si se planea un tratamiento selectivo (lobar o segmentario), se emplea el método de partición, teniendo en cuenta el tamaño y la calidad de los segmentos hepáticos remanentes. Si ambos parámetros son adecuados, se prescribe una actividad que suponga una dosis absorbida por el tumor superior o igual a 100 Gy. Si por el contrario el remanente es insuficiente en número o calidad, la limitación viene dada por este, ya que no debe recibir una dosis absorbida superior a 40 Gy.

Cálculo de la actividad de microesferas de cristal (Theraspheres™)

En las instrucciones de uso de Theraspheres¹⁸ se especifica el método de cálculo. Para este tipo de partícula se asume que su distribución es uniforme. Por tanto, para alcanzar una dosis absorbida por el hígado a tratar de 80-150 Gy (considerada la idónea para este tipo de partículas), la cantidad de actividad requerida se calcula a partir de la fórmula:

$$\text{Actividad (GBq)} = \frac{D \times M}{50}$$

Donde, *A* es la actividad requerida de ⁹⁰Y-esferas de cristal; *D* es la dosis absorbida deseada, medida en Gy; *M* es la masa en Kg del tejido hepático a tratar (medido por TAC).

Preparación de la dosis y administración del tratamiento de RE

La preparación y administración de la dosis aparecen descritas de manera específica en los manuales del usuario de ambos tipos de partículas (SIR-Spheres™ y Theraspheres™).

Hay que tener en cuenta a la hora de programar el tratamiento, que la revascularización hepática de arterias embolizadas durante la valoración puede ser rápida. Por dicho motivo, el intervalo entre la valoración y el tratamiento debe ser el mínimo posible (entre 2 y 3 semanas).

La administración de la dosis se efectúa a través de un catéter introducido en la arteria hepática seleccionada (habitualmente a

través de la que se introdujeron los ^{99m}Tc-MAA), durante la realización de una arteriografía hepática. En dicha infusión participan tanto el radiólogo intervencionista como el médico nuclear. En el caso de emplear microesferas de resina (no en las de cristal), es posible inyectar contraste durante la infusión del tratamiento para confirmar el mantenimiento del flujo vascular al hígado y la ausencia de reflujo arterial retrógrado que pueda ocasionar la llegada de radioesferas a otros órganos.

Debido a la escasa penetrancia en tejidos corporales del ⁹⁰Y, tras el tratamiento no es preciso aislar al paciente ni tomar medidas especiales frente a la irradiación de personas que convivan con él (excepto a embarazadas y niños, como medida de cautela). El tiempo de ingreso viene definido por el procedimiento angiográfico realizado, que oscila entre 24 y 48 horas, según los centros.

Evaluación de la distribución del tratamiento

Durante las 24 horas posteriores a la administración del tratamiento, es aconsejable la realización de una prueba de imagen que permita asegurar la distribución de las microesferas en el parénquima hepático, descartando su llegada a otros órganos adyacentes. La identificación de captación en el tracto gastrointestinal durante las primeras horas tras la RE, permite iniciar precozmente el tratamiento profiláctico con inhibidores de la bomba de protones así como un seguimiento más exhaustivo del paciente.

La prueba de imagen que de rutina se ha empleado para comprobar la adecuada localización de las radioesferas es la gammagrafía de Bremsstrahlung (BR). La adición de una SPECT/TAC supone un incremento en la sensibilidad y en la especificidad de la prueba para detectar depósitos focales en el tracto gastrointestinal¹³. No obstante, el espectro continuo de energía del Bremsstrahlung ocasiona una imagen de baja resolución y pobre calidad, que no permite delimitar de forma precisa la localización de las radioesferas. Esto compromete, no solo el cálculo dosimétrico, sino también la fiabilidad en la detección de captación extrahepática. En ambos sentidos, el empleo de la imagen PET ha supuesto un importante avance.

Aunque ya en el año 1955 Ford describió que el ⁹⁰Y emitía un par electrón-positrón (0,003%), no fue hasta el 2009¹⁹ cuando se empleó la técnica PET para visualizar la distribución de las esferas marcadas con ⁹⁰Y. Desde entonces, son varios los autores que han demostrado que el incremento en la resolución de la imagen PET permite detectar focos extrahepáticos no visualizados en la imagen de BR¹⁹⁻²¹ (fig. 4) o descartar como focos patológicos otros sugestivos en el BR (fig. 5). Aunque los tomógrafos PET aportan una calidad de imagen claramente superior a la obtenida con el SPECT/TAC de BR, el empleo del método tiempo de vuelo (time-of-flight o TOF) ha supuesto un importante avance en el uso de esta técnica para definir de forma fiable la distribución de las esferas marcadas con ⁹⁰Y. En nuestro servicio se ha llevado a cabo un estudio realizado con fantasmas y pacientes tratados con RE²², con el objeto de definir los parámetros de reconstrucción del PET que permitan obtener una imagen más precisa. El empleo de la reconstrucción TOF con 1 iteración y 21 subconjuntos, una matriz de 200 × 200 y un filtro gaussiano de 6 mm-FWHM no solo incrementa la detectabilidad, sino que permite además, la cuantificación. Esta cuantificación es el paso previo para la obtención de un cálculo dosimétrico «real», y no estimado, como se obtiene en el estudio con ^{99m}Tc-MAA.

Complicaciones

La RE hepática es un procedimiento, en general, bien tolerado, cuyos efectos secundarios relacionados con el procedimiento, que aparecen en un porcentaje variable, como náuseas y vómitos (20-30%), molestias abdominales (23-56%), fiebre (3-12%) y astenia (54-61%), son en general de carácter leve y autolimitado en el

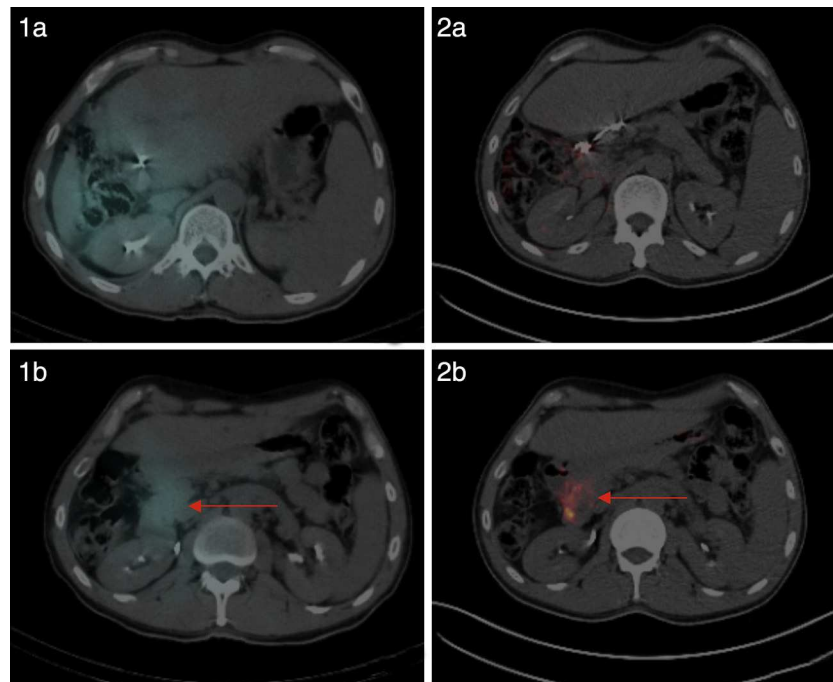


Figura 4. Imágenes de SPECT/TAC de Bremsstrahlung 1 a) y 1 b) y PET/TAC con ^{90}Y -microesferas 2 a) y 2 b) en un paciente tratado con RE 6 horas antes. Aunque con ambas técnicas se observa captación en duodeno (flechas rojas), en la imagen PET/TAC se define con mayor nitidez respecto al corte inmediatamente superior 1 a) y 2 a). El paciente desarrolló al mes una úlcera duodenal.

tiempo^{23–25}. Las complicaciones más importantes del tratamiento son las derivadas de la irradiación de órganos no diana, en su mayoría evitables con una exhaustiva valoración angiográfica previa y una buena selección de los pacientes.

La *neumonitis por irradiación* puede aparecer como consecuencia de un excesivo SHP, de manera que el pulmón recibe una irradiación superior a 30 Gy²⁶.

Las *complicaciones gastrointestinales* se derivan de la llegada de microesferas al tracto gastrointestinal, fundamentalmente al estómago, a través de arterias colaterales no identificadas o no correctamente embolizadas en la arteriografía. Esto puede dar lugar a úlceras severas de difícil manejo, que no siempre responden al tratamiento médico y pueden requerir cirugía²⁷. No obstante, como se ha comentado anteriormente, son evitables con una exhaustiva valoración.

Pero, sin duda alguna, el efecto secundario más grave tras la RE es la toxicidad hepática. Aunque inicialmente, las primeras series retrospectivas publicadas no aportaban información específica sobre la función hepática tras la RE, en los últimos años, la mayoría de las series de cohortes y ensayos clínicos sí describen toxicidad hepática, basándose fundamentalmente en cambios en la analítica hepática según CTC (Common Toxicity Criteria), pero a distintos tiempos tras la RE, y en distintas poblaciones. Ello hace que sea difícil extraer conclusiones sólidas del análisis de la literatura, con incidencias muy variables de las elevaciones séricas de transaminasas, de fosfatasa alcalina o de bilirrubina (entre 3–40%)^{24,25,28,29}. Además, en los pacientes con tumores hepáticos, particularmente si son cirróticos, o con cierto grado de daño hepático por quimioterapia previa, resulta difícil establecer la relación causal entre la RE y las alteraciones de la función hepática, ya que

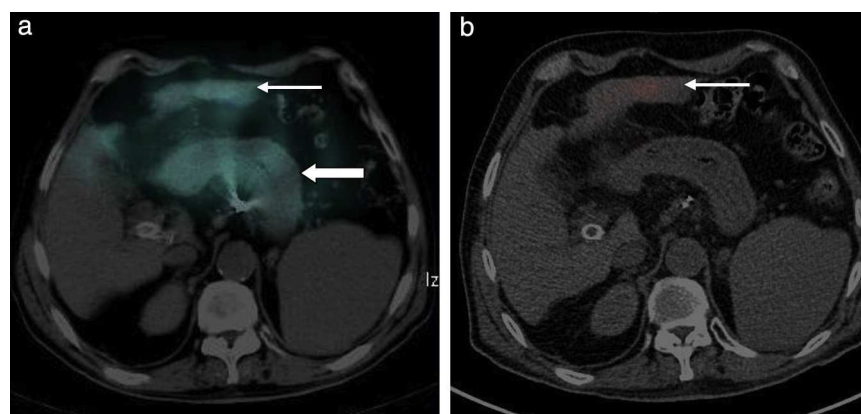


Figura 5. Imágenes SPECT/TAC de Bremsstrahlung a) y PET/TAC con ^{90}Y -microesferas b). En ambas se observa la distribución de las esferas en el lóbulo hepático izquierdo (flecha fina). En la imagen de Bremsstrahlung a) se observa además, captación en el estómago (flecha gruesa) que obliga a considerar que parte de las ^{90}Y -microesferas han alcanzado dicho órgano. No obstante, la mayor resolución de la imagen PET/TAC, b), permite descartar esta circunstancia, hecho que se confirma en el seguimiento clínico del paciente.

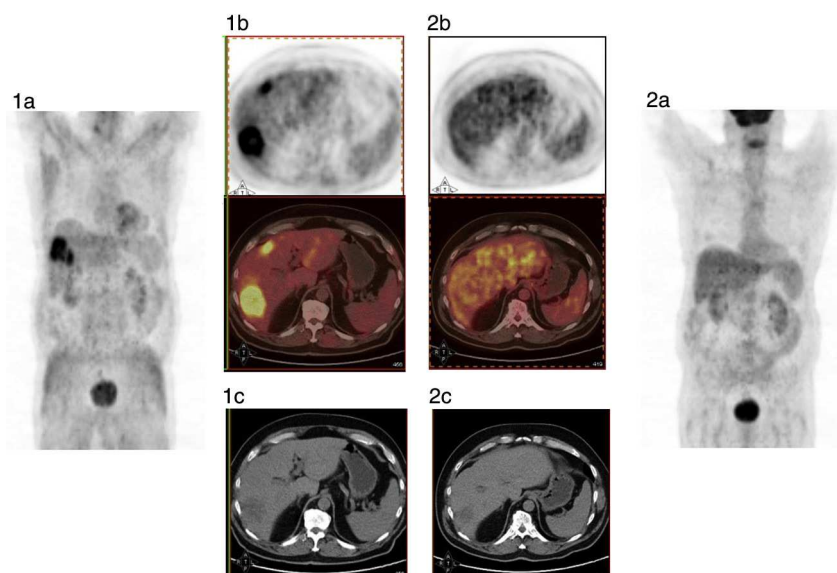


Figura 6. Paciente con carcinoma de colon estadio IV por metástasis hepáticas. Imágenes PET-FDG antes 1 a-c) y un mes después de la RE 2 a-c). En la imagen posterior al tratamiento con RE del lóbulo hepático derecho 2 a) y b) no se observa captación de FDG en las lesiones hepáticas. Sin embargo, en la imagen TAC 2 c) se observa persistencia tumoral en el segmento VI. El paciente estuvo 30 meses libre de enfermedad, progresando entonces en el lóbulo hepático izquierdo.

dichas alteraciones de la función pueden ser también consecuencia de la propia evolución de la enfermedad hepática subyacente.

La *enfermedad hepática inducida por RE*, entidad conocida como REILD^{17,30}, es un síndrome que consiste en la aparición de ascitis e ictericia, entre 4 y 8 semanas tras la RE, en ausencia de progresión tumoral u obstrucción biliar, y que histológicamente es similar a un síndrome de obstrucción sinusoidal. Fue descrito por primera vez por nuestro grupo en el año 2006, en una serie de pacientes sin cirrosis³¹, fundamentalmente pacientes que habían recibido quimioterapia previa y tratamientos totales (ambos lóbulos hepáticos). En la mayoría de los casos, el deterioro de la función hepática es transitorio, aunque en ocasiones puede evolucionar hacia la insuficiencia hepática terminal y fallo hepático. Con un cálculo de la actividad conservador, una adecuada selección de los pacientes, y el uso profiláctico de ácido ursodesoxicólico y de dosis bajas de esteroides, la incidencia de REILD severo en nuestra serie de 260 pacientes tratados ha disminuido a 1,6%¹⁷.

Valoración de respuesta

El criterio que habitualmente se emplea para determinar la respuesta a los tratamientos recibidos en los tumores hepáticos es la disminución en el tamaño de la lesión. Sin embargo, este criterio anatómico está basado en los efectos citotóxicos de las terapias sistémicas, tales como la quimioterapia o la radioterapia externa. El empleo de las nuevas terapias locorregionales ha supuesto un reto en este sentido, siendo necesario ampliar los criterios que hasta ahora se valoraban, por otros más acordes con los factores sobre los que inciden estos tratamientos: angiogénesis y proliferación celular. Más aún, debido a que la RE ocasiona habitualmente la muerte celular y la necrosis del tejido, es posible que el tamaño del tumor no solo no varíe sino que incluso aumente de tamaño, aun cuando el tratamiento haya sido eficaz³². Estos cambios son más evidentes en los primeros meses tras el tratamiento. Por tanto, los métodos que se basan exclusivamente en los cambios de tamaño (WHO, RECIST) parecen no ser idóneos para la valoración de respuesta del tumor tras la RE.

Sin embargo, los métodos de evaluación de respuesta basados en criterios funcionales (EASL, mRECIST...) o moleculares (PERCIST) que se refieren a cambios en la viabilidad tumoral están más

acorde con el efecto de la RE³³. Los criterios de respuesta EASL (European Association for Study of the Liver), definidos para el hepatocarcinoma, están basados en la cantidad de tejido tumoral viable residual, medido como realce en la fase arterial en las pruebas de imagen. Los criterios modificados RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) o mRECIST, incorporan los criterios de viabilidad tumoral EASL al sistema RECIST de medida del tamaño de la lesión. Parece que ambos métodos permiten además predecir la mediana de supervivencia global tras la RE³⁴. El método PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) ha mostrado en varios estudios una valoración de la respuesta aún más precoz (a partir de la 6.ª semana tras la RE)^{35–37}. No obstante, el empleo de la PET-FDG como método para valorar respuesta a la RE presenta la limitación de la avidez del tumor por este radiofármaco. En el caso de los hepatocarcinomas, cuya captación solo es superior a la del parénquima sano en las formas más desdiferenciadas o agresivas, no se emplea de rutina como método de imagen para su estudio. Por el contrario, es en los tumores colorrectales donde la valoración precoz de la respuesta mediante PET ha mostrado resultados más concluyentes^{38,39} (fig. 6).

Resultados

En la literatura se han publicado resultados en multitud de tumores sólidos con afectación hepática, sin embargo, en los tumores donde existe mayor experiencia clínica y se dispone de más evidencia científica es en las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y de tumores neuroendocrinos y en el hepatocarcinoma.

Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico ha mejorado significativamente en la última década gracias al desarrollo de nuevos regímenes de quimioterapia y los avances en las técnicas quirúrgicas de resección de metástasis. A pesar de ello, aproximadamente solo un 15% de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal son resecables⁴⁰. En el 85% restante, el objetivo del tratamiento con quimioterapia es obtener tasas de respuesta que permitan convertir en resecables a estos pacientes, objetivo que se consigue en un porcentaje variable de pacientes,

Tabla 2

Estudios de radioembolización en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Autor y año	N	Análisis/población	Tasa de respuesta*	Supervivencia	País/Centros
<i>Primera línea</i>					
Gray 2001	74	ECR Fase III Y90 + FUDR IA vs. FUDR IA	RC** 5 vs. 0% RP** 38 vs. 17% EE** 36 vs. 38% p=0,01	1 año: 72 vs. 68% 5 años: 3,5 vs. 0% TTP: 15,9 m vs. 9,7 m MOS: 29 m vs. 12 m p=0,02 TTP: 18 m vs. 3 m p<0,0005	Australia Multicéntrico
Van Hazel 2004	21	ECR Fase II Y90 + 5FU-L IV vs. 5FU-L IV	RC 0 vs. 0% RP 91 vs. 0% EE 9 vs. 60% p<0,001	PFS: 9,3 m TTP: 12,3 m PFS: 10,4 m OS: 29,4 m	Australia Multicéntrico
Sharma 2007	20	ECR Fase I Y90 + FOLFOX4	RP 90% EE 10%		Reino Unido Centro único
Kosmider 2011	19	Retrospectivo Y90 + 5FU-L o FOLFOX	RC 10% RP 73%		Australia Unicéntrico
<i>Segunda línea</i>					
Lim 2005	30	Prospectivo 27% tras 5-FU-L 73% tras 5-FU-L + OXP o IRI	RP 33% EE 27%	MOS: 6 m TTP: 5,3 m	Australia Multicéntrico
Van Hazel 2009	25	Fase I tras 5FU 60% tras 2 o 3 líneas previas IRI+ Y90	RC + RP 48%	TTP: 6 m PFS: 9,2 m MOS: 12,2 m	Australia Multicéntrico
<i>Quimiorrefractarios</i>					
Kennedy 2006	208	Retrospectivo 100% tras FOLFOX 94% tras FOLFIRI 87% tras tercera línea 46% tras tratamientos locales	RP** 35% EE** 55%	MOS: 10,5 m si respuesta 4,5 m si no respuesta TTP: 7,2 m	EE. UU. Multicéntrico
Seidensticker 2012	29	Prospectivo Y90 vs. BSC	RP: 41% EE: 17%	MOS: 8,3 m vs. 3,5 m PFS: 5,5 m vs. 2,1 m	Alemania Multicéntrico
Hendlisz 2010	44	ECR Fase III Y90 + 5FU vs. 5FU	RP: 10 vs. 0% EE: 76 vs. 35%	MOS: 10 ms vs. 7,3 m (p ns) TTP: 4,5 m vs. 2,1 m	Belgica Multicéntrico

BSC: best supportive care; ECR: ensayo clínico randomizado; EE: enfermedad estable; FOLFOX4: oxaliplatino + 5FU-L; FUDR: fluoruridina; 5FU-L: 5-fluorouracilo + leucovorin; IA: intraarterial; IRI: irinotecan; IV: intravenosa; MOS: mediana de supervivencia global; OXP: oxaliplatino; PFS: supervivencia libre de enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TTP: tiempo a progresión.

* : criterios RECIST salvo indicación en contra.

** : criterios OMS.

entre 10-30% según las series. Cuando los pacientes progresan a esta primera línea de tratamiento, y la posibilidad de resección es anecdótica, el objetivo fundamental de los sucesivos tratamientos es aumentar la tasa de respuesta, obtener un beneficio en la supervivencia, o una mejoría en la calidad de vida.

La RE en el tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal ha demostrado un aceptable perfil de toxicidad y eficacia tanto en ensayos clínicos randomizados como en series retrospectivas. Estos estudios han valorado la eficacia de la radioembolización individualmente y en combinación con quimioterapia, en los distintos escenarios del paciente con metástasis hepáticas no resecables.

La **tabla 2** muestra los principales estudios publicados en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

• RE en 1.ª línea de tratamiento en combinación con quimioterapia

Inicialmente, los primeros ensayos prospectivos y randomizados publicados, comparaban la RE junto a quimioterapia con 5 fluoracilo (5 FU) frente a quimioterapia sola, y observaron aumentos significativos en las tasas de respuesta (43 vs. 17%)⁴¹, tiempo a progresión (15,9 vs. 9,7 meses; 18,6 vs. 3,6 meses)^{41,42} y supervivencia (29,4 vs. 12,8 meses)⁴² en los pacientes tratados con la combinación. Posteriormente, la adición de oxaliplatino a los regímenes de quimioterapia en primera línea (FOLFOX) demostró mejorías en la supervivencia y en la supervivencia libre de progresión, de hasta 9 meses⁴³, por lo que estos regímenes de oxaliplatino con 5 FU pasaron a ser el estándar de tratamiento de la enfermedad metastásica. En este contexto también se ha estudiado el papel de la RE, y un ensayo clínico en fase I, que incluyó 20 pacientes, analizó la seguridad de la combinación de este nuevo régimen de quimioterapia con RE. La tasa de respuestas fue del 90%, con una

tasa de supervivencia libre de progresión de 9,3 meses en la serie global, y 14,2 meses en los que tenían solo afectación hepática⁴⁴. Estos resultados son similares a los obtenidos en la práctica diaria fuera de ensayos clínicos. Así, la combinación de 5-FU-leucovorin o FOLFOX con RE en 19 pacientes demostró una tasa de respuestas del 84%, con una supervivencia libre de progresión de 10,4 meses y supervivencia global de 29,4 meses⁴⁵.

• RE en 2.ª línea de tratamiento en combinación con quimioterapia

La mediana de supervivencia de pacientes con cáncer de colon con enfermedad metastásica que reciben segundas líneas de quimioterapia con irinotecan u oxaliplatino se sitúa en torno a 8-12 meses⁴⁶, con unas tasas de respuesta entre el 5 y el 25%.

La RE combinada con irinotecan⁴⁷ aumentó la tasa de respuesta al 48% en 25 pacientes en un ensayo en fase I, con una supervivencia libre de progresión de 9,2 meses en aquellos pacientes con solo enfermedad hepática, y una mediana de supervivencia de 12,2 meses. En un estudio prospectivo de 30 pacientes que habían progresado previamente a 5 FU, la mayoría de ellos recibieron RE combinada con 5 FU, y la tasa de respuesta fue del 33%. En estos pacientes que habían respondido, la supervivencia libre de progresión fue de 9,3 meses⁴⁸.

• RE en pacientes refractarios a quimioterapia

Varios estudios retrospectivos y ensayos clínicos han demostrado también que la RE sola o combinada con quimioterapia es segura y puede aportar beneficio clínico a pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal refractarios a una o varias líneas de quimioterapia.

La serie retrospectiva más extensa⁴⁹ incluye 208 pacientes, un 87% refractarios a quimioterapia de 2.^a y 3.^a línea. La tasa de respuesta por PET fue del 85%, con una tasa de respuesta según criterios radiológicos del 35,5% y una tasa de control de la enfermedad del 90,4%. La mediana de supervivencia en aquellos pacientes que respondieron fue 10,5 meses, significativamente superior a los 4,5 meses de los que no respondieron o los controles históricos. La mediana de tiempo a progresión fue 7,2 meses. No se registraron complicaciones derivadas directamente del tratamiento.

Un ensayo prospectivo en fase II incluyó a 29 pacientes quimiorrefractarios, con enfermedad tumoral extensa, tratados con RE y los comparó con un grupo de 29 pacientes, pareados por las principales variables pronósticas que recibieron *Best Supportive Care* (BSC). Tanto la supervivencia libre de progresión (5,5 meses vs. 2,1 meses) como la mediana de supervivencia (8,3 meses vs. 3,5 meses) fueron superiores en los pacientes radioembolizados⁵⁰. La RE fue bien tolerada en general, 69% de los pacientes presentaron astenia, 10% úlceras gástricas, y 10% desarrollaron toxicidad hepática no grave.

Por último, un ensayo clínico en fase III incluyó 44 pacientes refractarios a regímenes previos basados en oxaliplatino e irinotecan, y comparó la RE con 5-FU, frente a 5-FU solo⁵¹. El diseño del ensayo permitía cambiar al brazo de RE si el paciente presentaba progresión en el brazo de quimioterapia sola. La tasa de respuesta fue del 10% en el grupo de terapia combinada frente al 0% en el grupo de quimioterapia, con una mediana de tiempo a progresión de 4,5 meses frente a 2,1 meses. En base a este estudio, en las guías europeas actuales del tratamiento del CCR metastásico, se contempla la RE en pacientes con metástasis hepáticas refractarias a quimioterapia convencional⁵².

• Ensayos clínicos en marcha

Actualmente, existen dos ensayos clínicos en marcha en fase II/III que analizan la eficacia y seguridad de la RE en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX) en primera línea de tratamiento (SIRFLOX NCT00724503 y FOXFIRE ISRCTN 83867919).

Otro ensayo clínico en fase III analiza el papel de la RE en combinación con quimioterapia de mantenimiento (5FU/leucovorin + bevacizumab) frente a quimioterapia sola en pacientes con enfermedad estable tras primera línea de quimioterapia (SIR-step-NCT01895257-).

Por último, el papel de la RE en combinación con quimioterapia en segunda línea de tratamiento tras progresión a primera línea se está estudiando en dos ensayos clínicos cuyo objetivo principal es la supervivencia libre de progresión: el estudio inSIRT (NCT01098422), ensayo en fase II con esferas de resina, y el estudio EPOCH (NCT 1483027), ensayo en fase III con esferas de vidrio.

En base a estos estudios, se definirá el papel de la RE en el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR.

Hepatocarcinoma

A diferencia de otras enfermedades tumorales, la mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma (HCC), tienen dos enfermedades, que influyen tanto en el pronóstico como en la decisión terapéutica: la cirrosis y el tumor propiamente dicho. De ello se deriva que en la mayoría de los sistemas de estadificación del HCC, se tiene en cuenta ambas enfermedades.

Se definen básicamente 4 estadios: el inicial, que son tumores únicos pequeños sobre una cirrosis bien compensada, que pueden ser tratados mediante técnicas curativas (ablación, resección o trasplante). El estadio intermedio, incluye tumores multinodulares, no susceptibles de resección, en los que el tratamiento de elección es la quimioembolización arterial (TACE-transarterial

chemoembolisation). La TACE consiste en la inyección de quimioterapia por vía intraarterial seguida de la oclusión de la arteria hepática que vasculariza el tumor, con partículas más grandes que las que se utilizan en la RE. El efecto antitumoral que se deriva de ello es la isquemia. Los pacientes con estadios avanzados son aquellos con invasión portal, afectación extrahepática, o alteración del estado funcional. En ellos no se ha demostrado beneficio del tratamiento con TACE. Sin embargo, el estudio SHARP⁵³ ha demostrado que el sorafenib, un inhibidor multiquinasa, ofrece un beneficio en la supervivencia de estos pacientes. Por último, los pacientes en estadio terminal, son aquellos con HCC sobre cirrosis muy avanzada, con importante deterioro del estado funcional, en los que únicamente se contempla tratamiento sintomático.

El papel de la RE se ha estudiado fundamentalmente en estadios intermedios y avanzados. Pero, a diferencia de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, toda la evidencia disponible hoy en día sobre la RE en paciente con HCC proviene de series retrospectivas o pequeños estudios prospectivos no controlados^{31,54,55}. Sin embargo, en los últimos años, se han publicado tres largas series retrospectivas^{23–25,56} y una serie prospectiva⁵⁶, que suman más de 700 pacientes, con una descripción muy detallada en cuanto a función hepática y estadio tumoral. Ello nos permite comparar estos resultados con los obtenidos en los diferentes estadios con los tratamientos considerados estándar. En la [tabla 3](#) se muestran las medianas de supervivencia en los distintos estadios en las principales series publicadas.

• Estadios iniciales

El efecto antitumoral de la RE sobre el HCC se ha demostrado en diferentes series retrospectivas, con una tasa de respuesta entre 25 y 50% según los estudios^{28,31,57}. Esta capacidad de inducir respuesta antitumoral se ha observado en un trabajo reciente⁵⁸, en el que los autores analizaron el hígado de 35 pacientes trasplantados tratados con RE como puente al trasplante, y observaron que casi el 90% de los tumores menores de 3 cms y el 65% de los tumores entre 3 y 5 cms mostraban una necrosis completa patológica. Estas tasas de respuesta patológica son similares a las obtenidas con otras terapias ablativas como la radiofrecuencia⁵⁹ o la quimioembolización⁶⁰. Sin embargo, estos resultados requieren su validación prospectiva antes de poder recomendar la RE como tratamiento de tumores pequeños con intención radical en pacientes con contraindicaciones a la resección quirúrgica.

En términos de supervivencia, las series recientes que describen resultados según el estadio de la enfermedad, reportan medianas de supervivencia alrededor de 26 meses^{23,24,29} en pacientes en estadios iniciales tratados con RE. Estos valores son comparable a los obtenidos en las largas series de pacientes tratados con TACE en estos mismos estadios iniciales, que varía entre 16,8 meses y 45,4 meses^{29,61–63}. La mediana de tiempo a progresión se ha descrito hasta 25,1 meses, superior a la observada con la TACE en una larga serie retrospectiva que compara ambas técnicas (TACE y ⁹⁰Y-RE)²⁹. Estos resultados podrían avalar el empleo de la RE como tratamiento puente al trasplante para evitar la progresión en lista y la exclusión de la lista de espera por progresión⁶⁴.

• Estadio intermedio

En este estadio, la TACE es el estándar de tratamiento en base a los resultados de dos ensayos clínicos randomizados^{65,66} y dos metaanálisis retrospectivos^{67,68} que demostraron un beneficio en la supervivencia en pacientes con HCC irresecable tratados con quimioembolización o embolización.

Sin embargo, este estadio intermedio, heterogéneo en cuanto a carga tumoral y estadio de la función hepática (Child A o B), presenta una supervivencia tras TACE también muy variable en las distintas

Tabla 3

Supervivencia de pacientes con HCC tratados mediante RE según estadio tumoral

Estadio tumoral, autor	N	Mediana supervivencia (meses)	Intervalo de confianza 95%
<i>BCLC A</i>			
Salem et al., 2010	48	26,9	17,0-30,2
Sangro et al., 2011	52	24,4	18,6-38,1
<i>BCLC B</i>			
Salem et al., 2010	83	17,2	13,5-29,6
Hilgard et al., 2010	51	16,4	12,1- ∞
Sangro et al., 2011	87	16,9	12,8-22,8
Mazzaferro et al., 2013	17	18	12-38
<i>BCLC C</i>			
Salem et al., no EHD, 2010	107	7,3	6,5-10,1
Salem et al., EHD, 2010	45	5,4	2,7-7,5
Sangro et al., 2011	183	10,0	7,7-10,9
Mazzaferro et al., 2013	35	13	9-17

Tabla 4

Ensayos clínicos actuales en HCC

Nombre, NCT	País	Fase	N	Diseño	Objetivo primario
00846131	Unicéntrico EE. UU.	I	40	RE vs. sorafenib + RE en HCC en lista de espera de TOH	
PREMIERE	Unicéntrico	II	124	TACE vs. RE en HCC no resecable	Tiempo a progresión
00956930	EE. UU.				
SIRveNIB	Multicéntrico	III	360	RE vs. sorafenib en HCC irresecable	Supervivencia global
01135056	Asia-Pacífico				
SARAH	Multicéntrico	III	400	RE vs. sorafenib en HCC irresecable	Supervivencia global
01482442	Europa				
YES-p	Multicéntrico	III	350	RE vs. sorafenib en HCC irresecable con TVP	
STOP-HCC	Europa				
01556490	Multicéntrico	III	400	Sorafenib vs. sorafenib + RE en HCC irresecable	Supervivencia global
	Europa y EE. UU.				
SORAMIC	Multicéntrico	III	375	Sorafenib vs. sorafenib + RE en HCC irresecable	Supervivencia global
01126645	Europa				

RE: radioembolization; TACE: transarterial chemoembolization; TOH: trasplante hepático; TVP: trombosis venosa portal; vs: versus.

series (entre 15 y 43 meses)^{29,61–63}. La supervivencia de pacientes en estadio intermedio tratados con RE en series recientemente publicadas se sitúa entre 15,6 y 18 meses^{23–25,56}, con una mediana de tiempo a progresión de 13 meses^{23,56}.

Series retrospectivas han comparado el tratamiento con RE y con TACE en pacientes en estadio intermedio, y han observado supervivencia similar con ambos tratamientos (15,5 vs. 17,2 meses). En cuanto a los efectos secundarios, ambos tratamientos provocaron astenia, náuseas y anorexia, y los pacientes tratados con TACE

presentaron más frecuentemente dolor abdominal, y elevación de transaminasas²⁹.

Sin embargo, no todos los pacientes en estadio intermedio son buenos candidatos a TACE. Pacientes con mucha carga tumoral pero con buena función hepática y buen estado general⁶⁹, o pacientes que han progresado ya al tratamiento con TACE, la alternativa terapéutica es el sorafenib. En este subgrupo de pacientes, la RE sí ha obtenido resultados prometedores en términos de supervivencia (15,4 meses en los primeros y 11,4 meses en los segundos)²⁴.

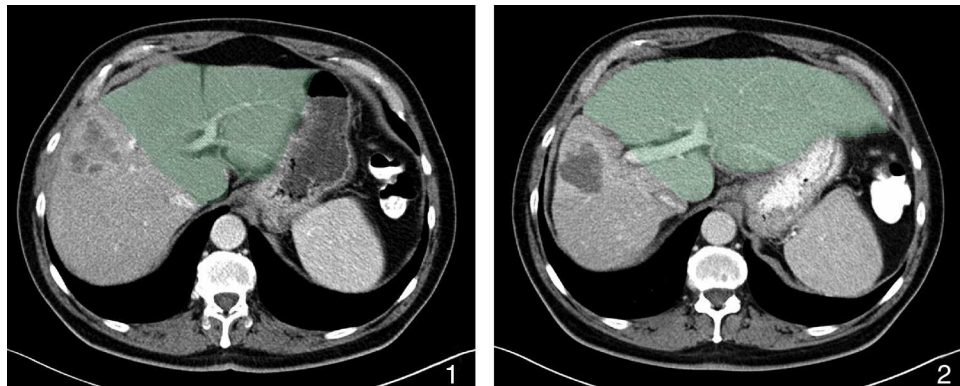


Figura 7. Paciente con hepatocarcinoma en los segmentos hepáticos VIII y V (1). Fue tratado con 1,8 GBq de ⁹⁰Y-microesferas a través de la arteria hepática derecha. En la imagen TAC dos meses después de la RE (2) se aprecia atrofia del lóbulo derecho con marcada hipertrofia del izquierdo (delimitado en verde), que pasa a ser un 70% del volumen hepático total. Se realiza entonces una hepatectomía derecha laparoscópica con buena evolución clínica del paciente.

Tabla 5

Estudios de radioembolización en metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

Autor y año	N	Análisis/población	Tasa de respuesta*	Supervivencia	País/centros
<i>Prospectivo</i>					
King 2008	34	Y90 + 5FU de rescate 29,4% tras cirugía 14,7% tras quimioterapia sistémica 73,5% en tratamiento con ASS 73% tumor carcinoide	RC 18% RP 32% EE 14,7% Sintomática a los 6 m: 50%	Media: 29,4 ± 3,4 m	Australia Unicéntrico
Rhee 2008	42	Fase II de rescate 59,5% tras ASS 42,8% tras cirugía 14,2% tras TAE/TACE 19% tras ablación percutánea 74% tumor carcinoide	RP: 51,7% EE: 41,3%	MOS: 22 m para vY90 28 m para rY90	EE. UU. Multicéntrico
Kalinowski 2009	9	Piloto en pacientes refractarios	RP: 34% EE: 33% Mejoría en la calidad de vida	57% a tres años PFS: 11 meses	Alemania Unicéntrico
<i>Retrospectivo</i>					
Kennedy 2008	148	Población heterogénea, mayoría tratamiento de rescate	RC: 2,7% RP: 60,5% EE: 22,7%	MOS: 70 m	EE. UU. Multicéntrico
Cao 2010	58	72% tumor carcinoide 58% carga tumoral > 25% Mayoría tratamientos previos	RC: 11% RP: 27% EE: 27%	MOS 36 m	Australia Multicéntrico
Memon 2012	40	87% tumor carcinoide 20% carga tumoral > 25% 78% tras tratamiento sistémico 32% tras tratamiento locorregional	RP*: 63% EE*: 32% Respuesta sintomática: 84%	MOS 34,4 m	EE. UU. Unicéntrico
Paprottka 2012	42	78% tumor carcinoide 81% carga tumoral > 25% 43% tras quimioterapia 55% tras ASS 90% tras cirugía	RP: 22% EE: 75% Respuesta sintomática 95%	95% a 16 meses	Alemania Unicéntrico

ASS: análogos de somatostatina; EE: enfermedad estable; 5 FU: 5-fluorouracilo; MOS: mediana de supervivencia global; PFS: supervivencia libre de enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; rY90: esferas de resina; TACE: quimioembolización arterial; TTP: tiempo a progresión; vY90: esferas de vidrio.

* : criterios RECIST salvo indicación en contra.

** : criterios OMS.

En el subgrupo de pacientes en estadio intermedio con menor número de nódulos (entre 1 y 5), o con afectación unilobar, la RE no ha demostrado un beneficio adicional a la TACE. Para la RE, la mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 23 meses²⁴. Sin embargo, estos pacientes, candidatos idóneos a TACE, alcanzan una supervivencia prolongada tras este tratamiento, de hasta 42,8 meses (95% CI 27,6–58) en una cohorte muy seleccionada de pacientes⁶³.

Finalmente, aquellos pacientes con tumores en estadio intermedio, que son irresecables, pero en los que se puede plantear una estrategia de infraestadificación, es decir, convertir en resecables o trasplantables tumores que de inicio no lo son, gracias a la disminución del tamaño tumoral, por un lado, y/o a la hipertrofia del hígado remanente en el caso de la resección, por otro lado, se pueden beneficiar de la RE. La RE, cuando se aplica de forma lobar, ha demostrado que puede producir atrofia del lóbulo tratado e hipertrofia del lóbulo contralateral⁷⁰ (fig. 7). Algunas series de casos y estudios de cohortes han analizado este aspecto de la infraestadificación tras la RE^{54,71}. En relación con la TACE, la infraestadificación de un estadio UNOS T3 (un nódulo mayor de 5 cm o hasta 3 nódulos, uno de ellos por lo menos mayor de 3 cm) a T2 (un nódulo menor de 5 cm, o hasta 3 nódulos todos ellos menores de 3 cm) se alcanzó más frecuentemente con la RE (58 vs. 31% p = 0,023)⁵⁴. Nuestro grupo ha analizado también la infraestadificación de pacientes en estadio UNOS T3 tratados con RE con intención paliativa. En global, el 29% de 21 pacientes en estadio UNOS T3 consiguió infraestadificación

y recibieron tratamientos curativos (resección o trasplante). La tasa de supervivencia a 3 años fue del 75%, similar a la supervivencia de pacientes en estadios iniciales tratados radicalmente al diagnóstico⁷¹.

• Estadio avanzado

En este estadio, sorafenib, ha demostrado un beneficio en la supervivencia, con una mediana de supervivencia entre 6,5 y 9,7 meses^{72,73}. La RE ha demostrado, en series retrospectivas de pacientes, una mediana de supervivencia similar de entre 6 y 13 meses^{23,24,56}, con un adecuado perfil de seguridad.

La RE no tiene efecto embolizante⁷⁴, y por tanto, puede aplicarse en pacientes con trombosis portal, aunque la incidencia de efectos adversos es superior en pacientes con cirrosis y trombosis portal del tronco principal²⁸. Otras series que han analizado los principales efectos adversos y la toxicidad hepática en los diferentes estadios tumorales, han observado una toxicidad similar desde los estadios iniciales hasta los avanzados²⁴, o entre pacientes con y sin trombosis portal⁵⁶. La astenia se presentó más frecuentemente en el estadio avanzado (61,2%) comparado con los otros estadios, resultado por otra parte esperable ya que la astenia es en ocasiones una de las manifestaciones de la alteración del estado general. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que la extensión de la trombosis portal afecta al pronóstico, de manera que cuando la trombosis portal afecta al tronco principal, la supervivencia

alcanzada tras la RE se reduce considerablemente (3,2– 8 meses), mientras que se extiende a 10–14 meses en aquellos pacientes en los que la trombosis afecta solo a una rama portal^{28,55,56}.

• Ensayos clínicos en marcha

Debido a la ausencia de ensayos randomizados, a las limitaciones de comparar estudios retrospectivos, y a la necesidad de mayor nivel de evidencia científica, hoy en día se están llevando a cabo varios ensayos clínicos en fase II y III, en todos los estadios tumorales para analizar el papel de la RE en tratamiento del HCC. Los resultados de dichos ensayos situarán definitivamente a la RE entre las posibilidades terapéuticas del HCC. En la [tabla 4](#) se resumen los principales ensayos clínicos.

Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos son tumores muy heterogéneos, con una historia natural extremadamente variable, en ocasiones, prolongada e indolente. El algoritmo terapéutico de las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos es complejo, con diferentes modalidades de tratamiento, desde análogos de somatostatina, tratamiento quimioterápico sistémico, nuevas terapias biológicas, tratamiento con radionucleidos, y los tratamientos locorregionales como la resección quirúrgica, la embolización arterial y la RE.

La gran heterogeneidad de su historia natural y su baja incidencia hace que no dispongamos hoy en día de ensayos clínicos ni de grandes series para analizar el papel de cada tratamiento.

Los principales objetivos del tratamiento de la enfermedad metastásica incluyen el control local de la enfermedad y el control de los síntomas asociados en el caso de los tumores funcionantes. La cirugía consigue ambos objetivos, aunque ello es posible en menos del 10% de los pacientes⁷⁵.

En el contexto de las terapias locorregionales intraarteriales, la RE se ha utilizado en el tratamiento de las metástasis hepáticas en los diferentes escenarios de los TNE: tumores carcinoides, tumores pancreáticos, tumores funcionantes y tumores no funcionantes.

La evidencia disponible procedente de pequeñas series prospectivas^{76–78}, y algún estudio retrospectivo amplio⁷⁹ ha demostrado un adecuado perfil de seguridad, y eficacia en alcanzar respuestas tumorales duraderas y control sintomático.

El mayor estudio retrospectivo publicado hasta la fecha incluye una población heterogénea de 148 pacientes de 10 centros diferentes. La tasa de respuesta radiológica fue del 63%, con una mediana de supervivencia de 70 meses. Esta supervivencia tan prolongada no se ha confirmado en otras series. La principal limitación de este trabajo, es que no incluye una descripción detallada de los pacientes en cuanto a carga tumoral, factor que influye en la supervivencia. La toxicidad fue escasa, y no se describió ningún caso de daño hepático por radiación.

Otras series retrospectivas de menor número de pacientes^{80–82}, presentan una tasa de respuesta radiológica entre el 22 y 27%, con una mediana de supervivencia de 34–36 meses. Las características de los pacientes incluidos en estas series y los resultados se resumen en la [tabla 5](#).

Sin embargo, y una vez más debido a la menor incidencia y a la gran heterogeneidad de la enfermedad, no disponemos actualmente de ensayos clínicos en marcha que ayuden a definir el papel de cada tratamiento, y concretamente de la RE en el manejo del paciente con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. No obstante, los principales documentos de consenso del tratamiento de los tumores neuroendocrinos sugieren la necesidad de estudios en fase II para valorar la eficacia, seguridad y coste de estas nuevas técnicas como la RE frente a la embolización estándar⁸³.

Puntos clave

1. La RE hepática consiste en la introducción por vía intraarterial de microesferas de ⁹⁰Y. Debido a que la vascularización del parénquima sano hepático es principalmente venosa y la de los tumores hepáticos es arterial, la RE permite dañar el tejido tumoral preservando el sano.
2. La RE se emplea en tumores hepáticos primarios o metastásicos. La afectación tumoral extrahepática no contraindica el tratamiento, siempre que la enfermedad hepática sea la que determine el pronóstico del paciente.
3. La evaluación multidisciplinar del paciente como candidato a la RE es esencial para conseguir la máxima eficacia y seguridad en el tratamiento. Su valoración incluye una arteriografía previa y una gammagrafía y/o SPECT como simulación del tratamiento.
4. Durante la arteriografía que se realiza para la valoración de la anatomía vascular hepática, se inyectan ^{99m}Tc-MAA a través de la arteria desde la que se pretende administrar el tratamiento. El estudio gammagráfico y de SPECT posterior se emplea para calcular el shunt hepatopulmonar, detectar comunicaciones arteriales entre el hígado y otros órganos adyacentes que hayan pasado desapercibidas en la arteriografía, comprobar que la vía elegida para el tratamiento permite alcanzar el tejido tumoral y calcular el índice TN.
5. La estimación dosimétrica que se obtiene a partir de la imagen de ^{99m}Tc-MAA ayuda a decidir la actividad idónea para cada paciente.
6. Tras el tratamiento, la imagen PET/TAC es la que proporciona una información más precisa de la distribución de ⁹⁰Y -microesferas.
7. Para la valoración de la respuesta hepática a la RE, la PET-FDG ha mostrado ser una herramienta precoz y eficaz en las metástasis hepáticas de tumores colorrectales.
8. En pacientes con metástasis hepáticas de CCR, ensayos clínicos han demostrado que la combinación de RE con quimioterapia en primera línea se asocia con una respuesta más prolongada y duradera que la quimioterapia sola. Las guías europeas contemplan además, su uso en las metástasis refractarias a quimioterápicos convencionales.
9. Las potenciales indicaciones de la RE en el HCC incluyen: estadios intermedios malos candidatos a TACE; estadios intermedios con intención de infraestadificación en los que gracias a la disminución en el tamaño tumoral o a la hipertrofia del hígado remanente tras la RE, es posible convertir en resecables o transplantables tumores que de inicio no lo eran; estadios avanzados con trombosis portal (RE sola o en combinación con sorafenib).
10. La RE ha mostrado un adecuado perfil de seguridad y eficacia para alcanzar respuestas tumorales duraderas así como para controlar los síntomas en pacientes con metástasis hepáticas de TNE.

Bibliografía

1. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:13–23.
2. Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, Lim GK, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*. 2013;3:57.
3. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Ng YK, Johnson PJ, et al. Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:947–52.
4. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AK. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:293–8.

5. Flamen P, Vanderlinden B, Delatte P, Ghanem G, Ameye L, van Den Eynde M, et al. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Yttrium-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol.* 2008;53:6591–603.
6. Leung WT, Lau WY, Ho SK, Chan M, Leung NW, Lin J, et al. Measuring lung shunting in hepatocellular carcinoma with intrahepatic-arterial technetium-99m macroaggregated albumin. *J Nucl Med.* 1994;35:70–3.
7. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:401–7.
8. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1393–406.
9. Lambert B, Mertens J, Sturm EJ, Stienaeers S, Defreyne L, D'Asseler Y. 99mTc-labelled macroaggregated albumin (MAA) scintigraphy for planning treatment with 90Y microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2328–33.
10. Ahmadzadehfah H, Biersack HJ, Ezziddin S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med.* 2010;40:105–21.
11. Beylgeril V, Sofocleous CT, Carrasquillo JA. Extrahepatic visualization in the distribution of falciform artery in posttreatment Bremsstrahlung images after radioembolization with (90Y) microspheres. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2014;33:178–9.
12. Lenoir L, Edeline J, Rolland Y, Pracht M, Raoul JL, Ardisson V, et al. Usefulness and pitfalls of MAA SPECT/CT in identifying digestive extrahepatic uptake when planning liver radioembolization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:872–80.
13. Ahmadzadehfah H, Sabet A, Biermann K, Muckle M, Brockmann H, Kuhl C, et al. The significance of 99mTc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for 90Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med.* 2010;51:1206–12.
14. Rodríguez-Lago I, Carretero C, Herraiz M, Subtil JC, Betes M, Rodríguez-Fraile M, et al. Long-term follow-up study of gastroduodenal lesions after radioembolization of hepatic tumors. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2935–40.
15. Ahmadzadehfah H, Sabet A, Meyer C, Habibi E, Biersack HJ, Ezziddin S. The importance of Tc-MAA SPECT/CT for therapy planning of radioembolization in a patient treated with bevacizumab. *Clin Nucl Med.* 2012;37:1129–30.
16. SIRTEX: package insert [consultado 14 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.sirtex.com/eu/clinicians/package-insert/>
17. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M, Bilbao JL, Rodríguez-Fraile M, Rodríguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology.* 2013;57:1078–87.
18. THERASPHERES: package insert [consultado 16 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.therasphere.com/physicians.intl/package.insert.asp>
19. Lhommel R, Goffette P, van den Eynde M, Jamar F, Pauwels S, Bilbao JL, et al. Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1696.
20. Kao YH, Tan EH, Ng CE, Goh SW. Yttrium-90 time-of-flight PET/CT is superior to Bremsstrahlung SPECT/CT for postradioembolization imaging of microsphere biodistribution. *Clin Nucl Med.* 2011;36:186–7.
21. Kao YH, Tan EH, Lim KY, Ng CE, Goh SW. Yttrium-90 internal pair production imaging using first generation PET/CT provides high-resolution images for qualitative diagnostic purposes. *Br J Radiol.* 2012;85:1018–9.
22. Marti-Climent JM, Prieto E, Elosua C, Rodríguez-Fraile M, Domínguez-Prado I, Vigil C, et al. PET optimization for improved assessment and accurate quantification of 90Y-microsphere biodistribution after radioembolization. *Med Phys.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1118/1.4892383> [epub ahead of print].
23. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* 2010;138:52–64.
24. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology.* 2011;54:868–78.
25. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Muller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology.* 2010;52:1741–9.
26. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90Yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33:919–24.
27. Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, Angos R, Subtil JC, Fernandez-Urrien I, et al. Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1216–20.
28. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2008;47:71–81.
29. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;140:497–507.
30. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodríguez J, Sola I, Martínez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer.* 2008;112:1538–46.
31. Sangro B, Bilbao JL, Boan J, Martínez-Cuesta A, Benito A, Rodríguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:792–800.
32. Agnello F, Salvaggio G, Cabibbo G, Maida M, Lagalla R, Midiri M, et al. Imaging appearance of treated hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2013;5:417–24.
33. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol.* 2011;55:1309–16.
34. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radiographic response to locoregional therapy in hepatocellular carcinoma predicts patient survival times. *Gastroenterology.* 2011;141:526–35.
35. Sofocleous CT, García AR, Pandit-Taskar N, Do KG, Brody LA, Petre EN, et al. Phase I trial of selective internal radiation therapy for chemorefractory colorectal cancer liver metastases progressing after hepatic arterial pump and systemic chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13:27–36.
36. Camacho JC, Kokabi N, Xing M, Prajapati HJ, El-Rayes B, Kim HS. Modified response evaluation criteria in solid tumors and European Association for The Study of the Liver criteria using delayed-phase imaging at an early time point predict survival in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma following Yttrium-90 Radioembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:256–65.
37. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, et al. Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Nucl Med.* 2013;54:1202–8.
38. Sabet A, Meyer C, Aouf A, Sabet A, Ghamari S, Pieper CC, et al. Early post-treatment FDG PET predicts survival after Y microsphere radioembolization in liver-dominant metastatic colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:370–6.
39. Kalva SP, Rana RS, Liu R, Rachamreddy N, Dave B, Sharma A, et al. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1097/coc.0000000000000151> [epub ahead of print].
40. Schlag PM, Benhidjeb T, Stroszczyński C. Resection and local therapy for liver metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002;16:299–317.
41. Gray B, van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised 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.
42. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2004;88:78–85.
43. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOLX4 or FOLFOLX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer: a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006;24:394–400.
44. Sharma RA, van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:1099–106.
45. Kosmider S, Tan TH, Yip D, Dowling R, Lichtenstein M, Gibbs P. Radioembolization in combination with systemic chemotherapy as first-line therapy for liver metastases from colorectal cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:780–6.
46. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539–44.
47. van Hazel GA, Pavlakakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:4089–95.
48. Lim L, Gibbs P, Yip D, Shapiro JD, Dowling R, Smith D, et al. A prospective evaluation of treatment with selective internal radiation therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer.* 2005;5:132.
49. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE Jr, Loehr SP, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:412–25.
50. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2012;35:1066–73.
51. Hendlitz A, van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:3687–94.
52. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii1–9.
53. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90.

54. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009;9:1920–8.
55. Iñarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JL, D'Avola D, Rodríguez M, Arbizu J, et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:1205–12.
56. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57:1826–37.
57. Iñarrairaegui M, Martínez-Cuesta A, Rodríguez M, Bilbao JL, Arbizu J, Benito A, et al. Analysis of prognostic factors after yttrium-90 radioembolization of advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:1441–8.
58. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology*. 2009;49:1185–93.
59. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut*. 2005;54:1151–6.
60. Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, Piscaglia F, Carpenzano M, Peri E, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology*. 2011;53:1580–9.
61. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer*. 2008;44:1000–6.
62. Chen CH, Hu FC, Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Cheng AL, et al. Applicability of staging systems for patients with hepatocellular carcinoma is dependent on treatment method-analysis of 2010 Taiwanese patients. *Eur J Cancer*. 2009;45:1630–9.
63. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012;56:1330–5.
64. Heckman JT, Devera MB, Marsh JW, Fontes P, Amesur NB, Holloway SE, et al. Bridging locoregional therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:3169–77.
65. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734–9.
66. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35:1164–71.
67. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002;224:47–54.
68. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? Implications for clinical practice and trial design. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:6–25.
69. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev*. 2011;37:212–20.
70. Fernandez-Ros N, Silva N, Bilbao JL, Iñarrairaegui M, Benito A, D'Avola D, et al. Partial liver volume radioembolization induces hypertrophy in the spared hemiliver and no major signs of portal hypertension. *HPB (Oxford)*. 2014;16:243–9.
71. Iñarrairaegui M, Pardo F, Bilbao JL, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:594–601.
72. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol*. 2012;57:821–9.
73. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.
74. Bilbao JL, de Martino A, de Luis E, Diaz-Dorransoro L, Alonso-Burgos A, Martínez de la Cuesta A, et al. Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: histological findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32:727–36.
75. Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Murthy R, Yao JC. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:1235–49.
76. Kalinowski M, Dressler M, König A, El-Sheik M, Rinke A, Hoffken H, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion*. 2009;79:137–42.
77. King J, Quinn R, Glenn DM, Janssen J, Tong D, Liaw W, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008;113:921–9.
78. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, Mulcahy MF, Takahashi G, Hansen PD, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg*. 2008;247:1029–35.
79. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:271–9.
80. Cao CQ, Yan TD, Bester L, Liauw W, Morris DL. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg*. 2010;97:537–43.
81. Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, et al. Radioembolization for neuroendocrine liver metastases: safety, imaging, and long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:887–94.
82. Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A, Sommer WH, Raessler F, Trumm CG, et al. Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:334–42.
83. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol*. 2011;29:934–43.