

Radioembolización hepática con microesferas de itrio

MERCEDES IÑARRAIRAEGUI^a Y BRUNO SANGRO^{a,b}

^aUnidad de Hepatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Pamplona. Navarra. España.

En la mayoría de los tumores malignos sólidos, el pronóstico depende fundamentalmente de su capacidad de metastatización a distancia en múltiples órganos. En algunos casos, sin embargo, la progresión única o predominante dentro de un solo órgano puede ser determinante en el pronóstico y, por tanto, susceptible de convertirse en una diana terapéutica. Es el caso del hígado, en el que los tumores primarios y algunos de los tumores extrahepáticos hacen de él su lugar de metastatización único o preferente, como el cáncer colorrectal o los tumores de estirpe neuroendocrina. De este hecho, en las últimas décadas han surgido diferentes técnicas de tratamiento locorregional hepático, que incluyen la infusión intraarterial hepática de fármacos, la ablación percutánea y los diferentes procedimientos embolizantes.

La radioembolización (RE) hepática o irradiación hepática selectiva es una forma de braquiterapia que consiste en la inyección intraarterial hepática de microesferas cargadas de itrio-90.

Puntos clave

La radioembolización consiste en la irradiación de forma relativamente selectiva de tumores hepáticos mediante la inyección por vía intraarterial de microesferas cargadas de itrio-90.

Para evitar complicaciones, es fundamental realizar una arteriografía hepática previa, exhaustiva, que identifique variantes anatómicas y permita ocluir arterias extrahepáticas que pudieran llevar esferas a otros órganos abdominales.

Los pacientes con función hepática deteriorada (bilirrubina > 2 mg/dl y/o ascitis) no deben someterse a este tratamiento, porque tienen un riesgo elevado de desarrollar insuficiencia hepática grave.

La radioembolización es muy eficaz en el control local de la enfermedad, tanto en hepatocarcinoma, como en metástasis hepáticas de otros tumores, fundamentalmente colorrectal, neuroendocrinos y mama, pero se desconoce su impacto en la supervivencia de los pacientes en las diferentes indicaciones.

Esta técnica es diferente de la quimioembolización arterial en varios aspectos, como su mecanismo de acción (radiación frente a isquemia), la necesidad de adoptar medidas de protección frente a la radiación y la exigencia de un equipo multidisciplinario. El itrio-90 es un emisor beta de alta energía con una escasa penetración en los tejidos (2,5 mm de media), lo que implica 2 cosas: que el efecto de la radiación emitida se limita al entorno inmediato del vaso en el que queda embolizada cada microesfera, y que el tratamiento no precisa medidas de aislamiento del paciente. Las microesferas se administran a través de la arteria hepática común o de una de sus ramas, o incluso de forma más selectiva. La distribución de las esferas no es uniforme en el parénquima hepático debido a la diferente vascularización del hígado tumoral y del tejido no tumoral, de manera que una mayor proporción de microesferas quedan alojadas en el lecho vascular del tumor, de forma que el tejido tumoral recibe una dosis mayor de radiación que el tejido no tumoral. Por tanto, técnicamente, cualquier tumor hepático con vascularización preferentemente arterial, ya sea primario o metastásico, puede tratarse mediante RE¹.

Procedimiento

En Europa se comercializan 2 tipos de microesferas de itrio-90: SIR-Spheres® (Sirtex Medical Europe, Bonn [Alemania]) y TheraSpheres® (Nordion, Toronto [Canadá]). Sus características se exponen en la tabla 1 y sus principales diferencias son el material del que están fabricadas y la cantidad de itrio contenida en cada partícula, mucho más alta en el caso de las microesferas

Tabla 1. Principales diferencias entre las dos partículas disponibles en el mercado para radioembolización hepática

Compuesto	Resina	Vidrio
Nombre Comercial	Sir-Spheres	TheraSpheres
Diámetro	22 ± 10 µm	32 ± 10 µm
Actividad por partícula	50 Bq	2.500 Bq
Cantidad de esferas por dosis habitual	40-80 millones	1-5 millones
Dosis media	1,5 GBq	5 GBq

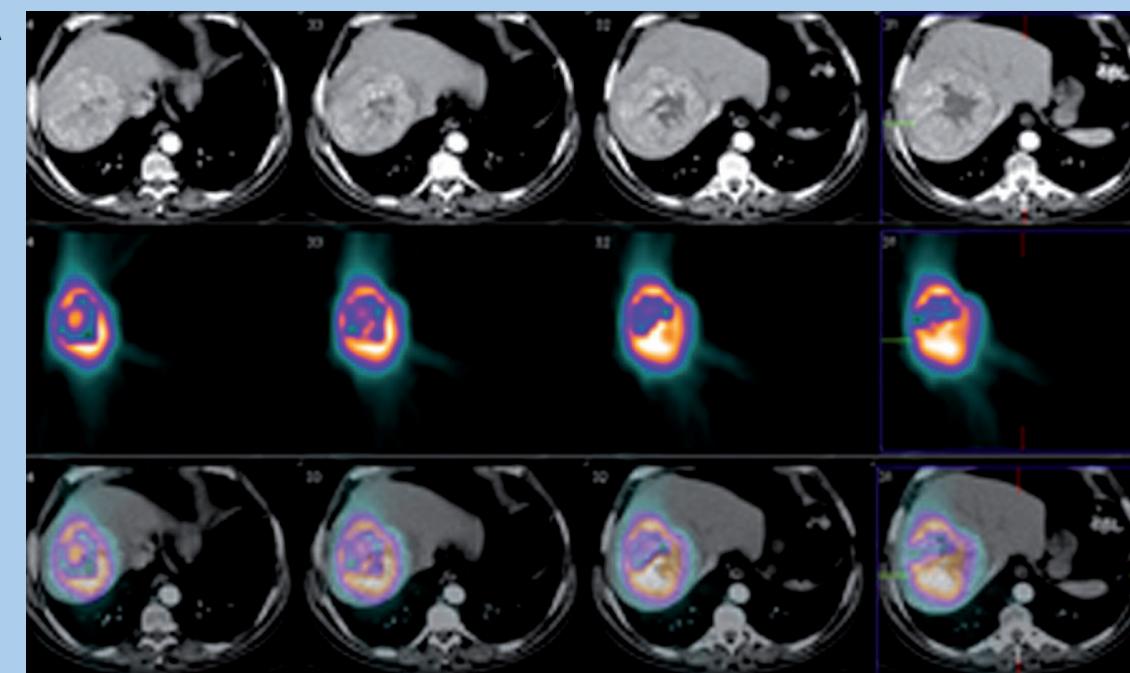


Figura 1. Distribución de las partículas de $^{99m}\text{Tc-MAA}$ tras su inyección intraarterial como planificación del tratamiento previa a la radioembolización. Se pueden ver: a) cortes axiales de tomografía computarizada en los que se aprecia el tumor; b) cortes axiales de una tomografía computarizada por emisión de fotones simples realizada tras la inyección de $^{99m}\text{Tc-MAA}$, y c) imagen de fusión de ambas técnicas de imagen. La imagen ilustra cómo las partículas se alojan preferentemente en los vasos tumorales.

de vidrio (TheraSpheres), lo que hace que el número de partículas por tratamiento sea, por lo general, netamente inferior^{1,2}. Para evitar efectos adversos y permitir el éxito terapéutico, es imprescindible una planificación correcta del tratamiento. En primer lugar es necesaria la realización de una arteriografía hepática meticulosa cuyo objetivo es establecer la anatomía arterial del hígado, identificar todos los vasos arteriales extrahepáticos que puedan nutrir el tumor (parasitación vascular tumoral), así como detectar —y ocluir si es posible— cualquier colateral que desde las arterias hepáticas pueda llevar microesferas al tracto gastrointestinal o a cualquier otro órgano extrahepático (arteria gastroduodenal, gástrica derecha y falciforme fundamentalmente, aunque son muchas las variantes posibles)³. En segundo lugar y tras la identificación de estos vasos y una vez decidido el plan de tratamiento, se inyecta una dosis trazadora de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio 99 ($^{99}\text{Tc-MAA}$) con el catéter colocado en la misma posición desde la que se piense infundir las microesferas. Estas partículas, con un diámetro similar al de las microesferas y que emiten radiación gamma, permiten, en una gammagrafía posterior, observar la distribución de las esferas entre el tumor y el tejido no tumoral, calcular el porcentaje de partículas que atraviesan el filtro capilar hepático y alcanzan el pulmón (cortocircuito hepatopulmonar), y comprobar que no hay acceso a órganos extrahepáticos (fig. 1). La presencia de estos datos pueden contraindicar el tratamiento; por otra parte, este procedimiento permite calcular la

actividad de itrio-90 a administrar^{1,2}. El método para calcular la actividad es complejo y varía según el tipo de microesfera, pero se basa en el volumen tumoral a tratar, el volumen hepático en el que se aloja el tumor y el grado de shunt hepatopulmonar. Por último, una vez sentada la indicación y calculada la dosis, se inyectan las microesferas de acuerdo al plan previsto en una segunda arteriografía.

Contraindicaciones, efectos secundarios y complicaciones

Las 3 contraindicaciones absolutas a la RE son: el tratamiento previo con irradiación externa del hígado; la insuficiencia hepática, determinada por la presencia de ascitis o un valor de bilirrubina sérica superior a 2 mg/dl; y las anomalías de la vascularización hepática no corregibles que puedan permitir el acceso de microesferas radiactivas al estómago, el páncreas o el intestino^{1,2}.

Debido al escaso o nulo efecto isquemizante, tras la RE no aparece el síndrome postembolización, como ocurre en la quimoembolización arterial, aunque puede aparecer dolor durante el procedimiento de inyección, náuseas, vómitos y molestias abdominales de carácter leve en las horas siguientes al tratamiento, y astenia de aparición retardada y duración de semanas. En conjunto, la tolerancia al tratamiento es excelente¹. Las com-

plicaciones más importantes del tratamiento son las derivadas de la irradiación de tejidos sanos. La *neumonitis por irradiación* es absolutamente excepcional si se evita administrar al pulmón una dosis superior a 30 Gy². Las *complicaciones gastrointestinales* consisten en ulceraciones graves de tratamiento difícil y curso prolongado, son consecuencia de la radiación accidental por microesferas que alcanzan el tracto gastrointestinal, por lo que son prevenibles en gran medida con una evaluación angiográfica previa exhaustiva^{2,4}. Las *complicaciones biliares* no están bien definidas, pero pueden incluir colecistitis rácica, por llegada de esferas a través de la arteria cística, o colangitis difusa de patogenia y causalidad poco claras. En general, tienen una buena evolución con tratamiento conservador.

El *daño hepático inducido por radiación* es sin duda el efecto secundario más grave, si bien es poco frecuente; su incidencia varía en las distintas series entre un 0 y un 9%^{1,2}. Clínicamente, se manifiesta por un síndrome de obstrucción sinusoidal que aparece entre 4 y 8 semanas después del tratamiento, y que se caracteriza por aumento de peso, ascitis e ictericia y que puede de evolucionar hacia fallo hepático, especialmente en pacientes cirróticos. Aunque no se conocen bien los factores predisponentes, parece ser que el grado de deterioro de la función hepática y el tratamiento quimioterápico intenso previo, así como la cantidad de actividad administrada en proporción al volumen hepático tratado, influyen en la aparición e intensidad del daño inducido por RE⁵.

Indicaciones y resultados

La RE se ha aplicado al tratamiento de tumores hepáticos tanto primarios como metastásicos, en los que el hígado es el único órgano afectado o el órgano afectado con más repercusión clínica¹. Ello incluye fundamentalmente el hepatocarcinoma (HCC) no resecable y las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal (CCR) y los tumores neuroendocrinos (TNE), aunque también hay cierta experiencia en el tratamiento de otros tumores, como el colangiocarcinoma y los carcinomas de mama o páncreas, si bien el grado de evidencia en el tratamiento de estas diferentes neoplasias es notablemente diverso.

Hepatocarcinoma

La experiencia publicada en el tratamiento del HCC consiste en series retrospectivas⁶⁻⁹, prospectivas¹⁰ o ensayos en fase II^{11,12} no controlados; no se han publicado aún estudios aleatorizados que comparan la eficacia de la RE, ni frente a otros tratamientos locorregionales, ni frente a tratamiento de soporte.

Es frecuente observar un efecto en el crecimiento de las lesiones tratadas, con una tasa de control de la enfermedad del 80%, aunque las tasas de respuesta medidas por criterios radiológicos convencionales sean sensiblemente inferiores, del 20 al 47%. Esta respuesta puede posibilitar el *down-staging* de la lesión para tratamientos radicales, como cirugía, ablación o trasplante

Tabla 2. Estudios de radioembolización en hepatocarcinoma

Autor (año)	n	Análisis/población	Tasa de respuesta ^a	Supervivencia	País/centros
Lau et al ⁶ (1998)	71	Retrospectivo. 28% recurrencia posquirúrgica	RP 27% EE 65%	MSG: 9,4 m	China/centro único
Dancey et al ¹⁰ (2000)	20	Prospectivo. 15% recurrencia posquirúrgica	RC 5%	MSG: 13 m	Canadá/centro único
		Porcentaje Okuda I/II 45/55	RP 15% EE 55%		
Carr ⁷ (2004)	65	Retrospectivo	RP 38%	MSG: 21 m Okuda I	Estados Unidos/ centro único
		Porcentaje Okuda I/II/III 64/32/3		10 m Okuda II	
Geschwind et al ⁸ (2004)	80	Retrospectivo		MSG: 20 m Okuda I	Estados Unidos/ multicéntrico
		Porcentaje Okuda I/II 68/32		12 m Okuda II	
Salem et al ¹¹ (2005)	43	Prospectivo fase II	RP 47%	MSG: 24 m Okuda I	Estados Unidos/ centro único
		30% segunda línea			
		10% recurrencia posquirúrgica		13 m Okuda II	
Sangro et al ⁹ (2006)	24	Retrospectivo	RP ^b 24%	MSG: 7 m	España/centro único
		46% progresión a TACE	EE ^b 64%		
Kulik et al ¹² (2008)	108	Prospectivo fase II	RP 42%	MSG: 15,4 m no TP	Estados Unidos/ multicéntrico
		34% trombosis portal	EE 35%	10 m TP ramas 4,4 m TP principal	

EE: enfermedad estable; MSG: mediana de supervivencia global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TACE: quimoembolización arterial; TP: trombosis portal.

^aCriterios de la Organización Mundial de la Salud, salvo indicación en contra.

^bCriterios RECIST.

hepático⁶. Sin embargo, este efecto local se ve contrarrestado en muchos casos por el crecimiento de nuevas lesiones, lo que refleja el efecto terapéutico irrelevante en el crecimiento de la enfermedad microscópica, debido probablemente a su vascularización no arterial. Es importante destacar que, por su nulo o escaso efecto embolizante, la RE puede aplicarse con seguridad a los pacientes con invasión portal, en los que el efecto antitumoral está también presente¹². Aunque la supervivencia de los pacientes tratados es variable en las diferentes series publicadas (tabla 2), la comparación con la supervivencia de pacientes en estadio avanzado no tratados o tratados con agentes sistémicos ineficaces es alentadora y justifica la realización de ensayos clínicos que la confirmen.

Metástasis de cáncer colorrectal

En el CCR, la situación es diferente, ya que la experiencia publicada incluye pequeños ensayos aleatorizados¹³⁻¹⁵ junto con series

más amplias de tratamiento de rescate en pacientes que progresan a pesar del tratamiento quimioterápico estándar¹⁶⁻¹⁸ (tabla 3). En las series de casos, la RE ofrece unas tasas de respuesta, mediana de supervivencia y tiempo hasta la progresión, superior a las esperables en pacientes politratados con mal pronóstico como los que las componen mayoritariamente. En los ensayos aleatorizados, la combinación de RE con quimioterapia basada en fluorouracilo (intrarterial o sistémico) mejora la supervivencia y la tasa de respuestas frente a la quimioterapia sola en primera línea de tratamiento. Sin embargo, la evidencia obtenida de estos ensayos clínicos aleatorizados tiene 2 limitaciones: en primer lugar, el brazo control no es el estándar de tratamiento actual (combinación con oxaliplatino o irinotecan), ni incluye los nuevos agentes biológicos (bevacizumab o cetuximab); en segundo lugar, el número de pacientes incluidos es reducido. Un reciente ensayo en fase II en combinación con el régimen FOLFOX en primera línea ha obtenido resultados prometedores y es la base de un ensayo clínico aleatorizado actualmente en desarrollo.

Tabla 3. Estudios de radioembolización en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Autor (año)	n	Análisis/población	Tasa de respuesta ^a	Supervivencia	País/centros
Gray et al ¹³ (2001)	74	ECR Fase III en primera línea Y90 + FUDR IA frente a FUDR IA	RC ^b el 5 frente al 0% 5 años: el 3,5 frente al 0% RPb el 38 frente al 17% EE ^b el 36 frente al 38%; p = 0,01	1 año: el 72 frente al 68% TTP: 15,9 frente a 9,7 meses	Australia/multicéntrico
Van Hazel et al ¹⁴ (2004)	21	ECR Fase II en primera línea Y90 + 5FU-L IV frente a 5FU-L IV	RC el 0 frente al 0% RP el 91 frente al 0% EE el 9 frente al 60%; p < 0,001	MSG: 29 frente a 12 meses; p = 0,02 TTP: 18 frente a 3 meses; p < 0,0005	Australia/multicéntrico
Sharma et al ¹⁵ (2007)	20	ECR Fase I en primera línea Y90 + FOLFOX4	RP 90% EE 10%	SLE: 9,3 meses TTP: 12,3 meses	Reino Unido/centro único
Lim et al ¹⁶ (2005)	30	Prospectivo ≥ segunda línea: 27% tras 5-FU-L 73% tras 5-FU-L + OXP o IRI	RP 33% EE 27%	MSG: 6 meses TTP: 5,3 meses	Australia/multicéntrico
Kennedy et al ¹⁷ (2006)	208	Retrospectivo ≥ 2.º línea: 100% tras FOLFOX 94% tras FOLFIRI 87% tras tercera línea 46% tras tratamientos locales	RP ^b 35% EE ^b 55% TTP: 7,2 m	MSG: 10,5 meses si hay respuesta 4,5 meses si no hay respuesta	Estados Unidos/multicéntrico
Jakobs et al ¹⁸ (2008)	36	Retrospectivo en segunda línea	RP 19% EE 69%	MSG: 10,5 meses 29,3 meses si hay respuesta 4,3 meses si no hay respuesta	Alemania/centro único

ECR: ensayo clínico aleatorizado; EE: enfermedad estable; FOLFOX4: oxaliplatino + 5FU-L; FUDR: floxuridina; IRI: irinotecan; MSG: mediana de supervivencia global; OXP: oxaliplatino; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TTP: tiempo a progresión; 5FU-L: 5-fluorouracilo + leucovorín.

^aCriterios RECIST, salvo indicación en contra.

^bCriterios de la Organización Mundial de la Salud.

Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

En el tratamiento de las metástasis hepáticas de TNE, neoplasia especialmente atractiva para este tipo de tratamiento por su carácter muy hipervascular, no se han publicado ensayos clínicos controlados, pero hay una experiencia notable recogida en pequeñas series^{19,20} y una gran serie multicéntrica internacional que incluye básicamente a pacientes en progresión después de otros tratamientos²¹ (tabla 4). La población de pacientes tratados en estas series es heterogénea y, por tanto, presentan evolución y pronóstico muy diferentes; así, las tasas de control local de la enfermedad están en torno al 65-90% y la mediana de supervivencia varía de 2 a casi 6 años. Es importante destacar la capacidad de la RE para producir un control sintomático intenso y duradero en pacientes con síndrome hormonal secretor.

Tabla 4. Estudios de radioembolización en metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

Autor (año)	n	Análisis/población	Tasa de respuesta ^a	Supervivencia	País/centros
King et al ¹⁹ (2008)	34	Prospectivo Y90 + 5FU en rescate 29,4% tras cirugía 14,7% tras quimioterapia sistémica 73,5% en tratamiento con ASS	RC 18% RP 32% EE 14,7%	Sintomática a los 6 m: 50% Media: 29,4 ± 3,4 m	Australia/centro único
Rhee et al ²⁰ (2008)	42	Prospectivo fase II en rescate 59,5% tras ASS 42,8% tras cirugía 14,2% tras TAE/TACE 19% tras ablación percutánea	RP: 51,7% EE: 41,3%	MSG: 22 m para vY90 28 m para rY90	Estados Unidos/multicéntrico
Kennedy et al ²¹ (2008)	148	Retrospectivo Población heterogénea Mayoría tratamiento de rescate	RC: 2,7% RP: 60,5% EE: 22,7%	MSG: 70 m	Estados Unidos/multicéntrico

ASS: análogos de somatostatina; EE: enfermedad estable; MSG: mediana de supervivencia global; rY90: microesfera de resina; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TACE: químicoembolización arterial; TTP: tiempo a progresión; vY90: microesferas de vidrio; 5FU: 5-fluorouracilo.

^aCriterios RECIST, salvo indicación en contra.

Tabla 5. Estudios de radioembolización en metástasis hepáticas de carcinoma de mama

Autor (año)	n	Análisis/población	Tasa de respuesta ^a	Supervivencia	País/centros
Bangash et al ²⁴ (2007)	27	Prospectivo fase II Rescate en progresión a quimioterapia	RC/RP: 39,1% EE: 52,1%	MSG: 6,8 m ECOG 0 2,6 m ECOG 1-3	Estados Unidos/centro único
Coldwell et al ²² (2007)	44	Retrospectivo Progresión a ≥ 2 líneas: 72,7% progresión a 3. ^a línea 66% metástasis extrahepáticas	RP: 47% EE: 47%	MSG: no alcanzada Mediana seguimiento: 14 m	Estados Unidos/multicéntrico
Jakobs et al ²³ (2008)	30	Retrospectivo Rescate en progresión a quimioterapia	RP: 61% EE: 35%	MSG: 11,7 m 23,6 m si hay respuesta 5,7 m si no hay respuesta	Alemania/centro único

EE: enfermedad estable; MSG: mediana de supervivencia global; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

^aCriterios RECIST, salvo indicación en contra.

^bCriterios de la Organización Mundial de la Salud.

Metástasis hepáticas de cáncer de mama

En este tumor, la experiencia publicada incluye fundamentalmente series retrospectivas^{22,23} y un ensayo en fase II²⁴ (tabla 5). Las tasas de control de la enfermedad se acercan al 100%, si bien tanto la muestra de pacientes, como la supervivencia son heterogéneas. En general, cuando las pacientes tratadas se seleccionan de forma rigurosa a partir de la ausencia de enfermedad extrahepática durante tiempos prolongados, los resultados pueden considerarse notables.

Colangiocarcinoma

Se ha publicado un único estudio sobre el tratamiento con RE del colangiocarcinoma intrahepático, en el que se analiza una

cohorte de 24 pacientes tratados con RE en primera línea. Un 27% de los pacientes obtuvo una respuesta parcial y un 95% el control de la enfermedad como mejor respuesta según criterios de la Organización Mundial de la Salud; la mediana de supervivencia fue de 15 meses²⁵. Estos resultados son claramente esperanzadores para un tumor en el que no se dispone de tratamiento sistémico eficaz y justifica la realización de ensayos clínicos futuros.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

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. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff D, Gupta S, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics.* 2005;25:S41-S55.
3. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Kulik L, et al. Radioembolization with Y90 microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2007;30:571-92.
4. Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, Angos R, Subtil JC, Fernandez-Urein I, et al. Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1216-20.
5. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer.* 2008;112:1538-46.
6. Lau WY, Ho S, Leung TW, Chan M, Ho R, Johnson PJ, et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:583-92.
7. Carr BI. Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients. *Liver Transpl.* 2004;10(2 Suppl 1):S107-10.
8. ● Geschwind JF, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S194-205.
9. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:792-800.
10. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med.* 2000;41:1673-81.
11. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1627-39.
12. ● 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. ● 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.
18. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:1187-95.
19. 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.
20. Rheec 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.
21. ● 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.
22. Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:800-4.
23. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:683-90.
24. Bangash AK, Atassi B, Kaklamani V, Rhee TK, Yu M, Lewandowski RJ, et al. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:621-8.
25. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer.* 2008;113:2119-28.

Bibliografía recomendada

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.

Una guía de consenso redactada por un panel de expertos en radioembolización. Incluye un resumen completo acerca del tratamiento, desde el punto de vista técnico y de dosimetría, las principales indicaciones, contraindicaciones y toxicidad, así como un resumen de los principales trabajos publicados.

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.

Estudio multicéntrico americano que incluye el mayor número de pacientes en el que se analizan la eficacia y la seguridad de la radioembolización en pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. La tasa de control local de la enfermedad es del 95%, sin desarrollo de efectos secundarios graves.

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.

Estudio prospectivo que incluye el mayor número de pacientes con hepatocarcinoma (108 pacientes) tratados con radioembolización. El estudio analiza la eficacia y la seguridad de la radioembolización. Realiza un subanálisis de pacientes con trombosis portal (34%). Los autores concluyen que este tratamiento es seguro y con una aceptable tasa de respuesta en pacientes con hepatocarcinoma, especialmente en este subgrupo de pacientes.

Salem R, Thurston KG. Radioembolization with Yttrium-90 microspheres: a state of the art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 3: comprehensive literature review and future direction. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1571-94.

Extenso artículo de revisión, que analiza exhaustivamente la práctica totalidad de los trabajos publicados sobre el tratamiento mediante radioembolización de tumores hepáticos primarios y metastásicos, desde sus inicios en los años sesenta hasta la actualidad.

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

Artículo de revisión que incluye un análisis de los principales estudios publicados sobre la eficacia y la toxicidad de la radioembolización en el tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.