



Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 2016/74

Madrid, octubre 2016

EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA Y SEGURIDAD DE LA RADIOEMBOLIZACIÓN CON MICROESFERAS MARCADAS CON ITRIO-90 EN TUMORES HEPÁTICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Economía y Competitividad
Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4
28029 Madrid (España)
Tel.: 91 822 20 09
Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:
<http://publicaciones.administracion.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en Internet (formato pdf):
<http://publicaciones.isciii.es>



EDITA: INSTITUTO DE SALUD CARLOS III
Ministerio de Economía y Competitividad
N.I.P.O. en línea: 725-16-026-9
I.S.B.N.: No (Free online version)

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.
Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).
Instituto de Salud Carlos III

Autores

Cristina Asensio del Barrio

Científica Titular de OPls. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Rocío Carmona Alférez

Titulada Superior de Investigación. Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Escuela Nacional de Sanidad.

Antonio Sarría Santamera

Jefe de Área. Departamento de Desarrollo Directivo y Gestión de Servicios Sanitarios. Escuela Nacional de Sanidad.

Andrés Fernández Ramos

Profesor Ayudante Doctor. Departamento de Biblioteconomía y Documentación, Universidad Complutense de Madrid.

Para citar este informe

Asensio del Barrio, C., Carmona Alférez, R., Sarría Santamera, A., Fernández Ramos, A. Efectividad terapéutica y seguridad de la radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90 en tumores hepáticos: Revisión sistemática y Meta-análisis. IPE 2016/74.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid, 2016.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	8
RESUMEN	9
EXECUTIVE SUMMARY	13
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS (EN ORDEN ALFABÉTICO)	16
ALGUNOS CONCEPTOS QUE SE MANEJAN EN ESTE INFORME	18
I. INTRODUCCIÓN	23
Descripción de la patología	23
Carcinoma hepatocelular	23
Colangiocarcinoma intrahepático	26
Metástasis hepática	27
Descripción de la Radioembolización con Y-90	28
Mecanismo de acción	28
Tipos de microesferas	29
Planificación del tratamiento	29
Cálculo de dosis	31
Inyección de microesferas	32
Situación de autorización y uso de la RE-Y90	34
II. OBJETIVO	35
III. METODOLOGÍA	36
III.1. Búsqueda de información	36
III.1.1. Fuentes de información	36
III.1.2. Proceso de selección de estudios	37
III.1.3. Gestión de referencias	37
III.2. Identificación y selección de estudios	37
III.2.1 Proceso de selección de los estudios	37
III.2.2 Criterios de inclusión y exclusión	38
III.3. Evaluación de la calidad de la metodología. Riesgo de sesgo	39
III.4. Extracción de datos de los artículos	39
III.5. Análisis de datos y síntesis de resultados: análisis cualitativo y meta-análisis	41
IV. RESULTADOS	44
IV.1. Resultados de la búsqueda, identificación y selección de estudios	44
IV.2. Artículos incluidos. Extracción de datos	45
IV.3. Calidad metodológica de los estudios incluidos	46
IV.4. Estudios comparativos. Resultados del análisis cualitativo y cuantitativo. Tablas de evidencia	50
Análisis cualitativo	50
Meta-análisis. Análisis cuantitativo	56
IV.5. Estudios no comparativos. Resultados del análisis cualitativo. Tablas de evidencia	64
IV.6. Ensayos clínicos en marcha	71

V. DISCUSIÓN	72
1. Resumen de los principales resultados de esta revisión	72
Efectividad terapéutica. Medidas de resultados	72
Respuesta tumoral. Criterios	73
Toxicidad. Eventos adversos	79
Calidad de vida	82
2. Valoración de la calidad de los estudios incluidos	82
3. Otros estudios similares. Acuerdos y desacuerdos	82
IETS y RS	82
Encuesta sobre la utilización de RE-Y90	85
Estudios de costes	86
4. Limitaciones. Potenciales sesgos de esta revisión	88
VI. CONCLUSIONES	91
Conclusiones para la práctica clínica	91
Recomendaciones para futuras investigaciones	92
VII. BIBLIOGRAFÍA	94
Anexo I. Estrategias de búsqueda	107
Anexo II. Formulario de extracción de datos	111
Anexo III. Criterios de respuesta tumoral	112
Anexo IV. Artículos excluidos en esta revisión	114
Anexo V. Tablas y extracción de datos	116
Anexo VI. Ensayos clínicos en marcha: principales características	286

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión.....	38
Tabla 2. Criterios de exclusión y de no inclusión.....	39
Tabla 3. Calidad de los estudios comparativos randomizados incluidos en esta revisión. Riesgo de sesgo (Herramienta Cochrane)	47
Tabla 4. Características generales de los estudios comparativos.....	51
Tabla 5. Algunas características y resultados globales de los estudios comparativos.....	52
Tabla 6. Efectividad terapéutica de la RE-Y90 frente a otros tratamientos: tiempo de seguimiento, supervivencia global, TTP, TTLP y mortalidad.	53
Tabla 7. Supervivencia de los pacientes a los 6, 12, 24, 36 y 60 meses de la RE frente a otros tratamientos.....	54
Tabla 8. Características generales de los estudios no comparativos sobre RE-Y90 en diversos tumores hepáticos.....	66
Tabla 9. Principales resultados de estudios no comparativos sobre RE en diversos tumores hepáticos.	67
Tabla 10. Supervivencia a los 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 60 meses de la RE-Y90 en estudios no comparativos.....	68
Tabla 11. EA en pacientes tratados con RE. Cohortes no comparativas.....	70
Tabla 12.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos.	116
Tabla 12.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos.	123
Tabla 12.a. (cont.1). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos.....	129
Tabla 12.b. (cont.1). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos.....	135
Tabla 12.a. (cont.2). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos.....	141
Tabla 12.b. (cont.2). Extracción de resultados de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos.....	146
Tabla 13.a. Extracción de datos de la RE-Y90 para tratamiento de mts hepáticas de CCR. ECAs.....	153
Tabla 13.b. Extracción de datos de la RE-Y90 para tratamiento de mts hepáticas de CCR. ECAs.....	159
Tabla 14.a. Extracción de datos de la RE-Y90 para tratamiento de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. Estudios comparativos.	165
Tabla 14.b. Extracción de datos de la RE-Y90 para tratamiento de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. Estudios comparativos.	168
Tabla 15.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no-comparativos.	170
Tabla 15.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos.	175
Tabla 15.a. (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos.....	182
Tabla 15.b. (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos.....	186
Tabla 15.a. (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos.....	191

Tabla 15.b. (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos.....	196
Tabla 15.a. (cont. 3). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos.....	202
Tabla 15.b. (cont. 3). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos.....	208
Tabla 16.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos.....	212
Tabla 16.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos.....	216
Tabla 16.a. (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos.....	221
Tabla 16.b. (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos.....	226
Tabla 16.a. (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos.....	232
Tabla 16.b. (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos.....	238
Tabla 17.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de cáncer de mama. Estudios no comparativos.....	244
Tabla 17.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de cáncer de mama. Estudios no comparativos.....	248
Tabla 17.a. (cont.). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de cáncer de mama. Estudios no comparativos.....	252
Tabla 17.b. (cont.). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de cáncer de mama. Estudios no comparativos.....	256
Tabla 18.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en Colangiocarcinoma Intrahepático. Estudios no comparativos.....	260
Tabla 18.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en Colangiocarcinoma Intrahepático. Estudios no comparativos.....	263
Tabla 19.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de Tumores Neuroendocrinos. Estudios no comparativos.....	267
Tabla 19.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de Tumores Neuroendocrinos. Estudios no comparativos.....	272
Tabla 19.a. (cont.). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de Tumores Neuroendocrinos. Estudios no comparativos.....	275
Tabla 19.b. (cont.). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de Tumores Neuroendocrinos. Estudios no comparativos.....	279
Tabla 20. Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con CHC, en marcha (a fecha de 31/07/2016).....	283
Tabla 21. Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con CCIH, en marcha (a fecha de 31/07/2016).....	285
Tabla 22. Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con metástasis hepáticas de CCR, en marcha (a fecha de 31/07/2016).....	286

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de la BCLC para el carcinoma hepatocelular.	24
Figura 2. Proceso de selección de los estudios.	45
Figura 3. Gráfico de calidad metodológica.....	49
Figura 4. Resumen del riesgo de sesgo.....	49
Figura 5. Forest plot de los estudios comparativos, incluyendo todos los tumores. RR agregado de la tasa de control de enfermedad.	57
Figura 6. Gráfico de L'Abbé del meta-análisis de los estudios comparativos, incluyendo todos los tumores.	57
Figura 7. Funnel plot del meta-análisis de los estudios comparativos, incluyendo todos los tumores.	58
Figura 8. Forest plot de los estudios comparativos, según el tipo de tumor primario. RR agregado de la tasa de control de enfermedad.	58
Figura 9. Gráfico de L'Abbé del meta-análisis de los estudios comparativos, según el tipo de tumor primario.....	59
Figura 10. Forest plot de los estudios comparativos, según el tipo de tratamiento convencional aplicado. RR agregado de la tasa de control de enfermedad.	60
Figura 11. Gráfico de L'Abbé del meta-análisis de los estudios comparativos, según el tipo de tratamiento convencional aplicado.	60
Figura 12. Forest plot de los estudios comparativos, según el tipo de microesferas empleadas. RR agregado de la tasa de control de enfermedad.	61
Figura 13. Forest plot de los estudios comparativos, según los criterios de respuesta tumoral. RR agregado de la tasa de control de enfermedad.	62
Figura 14. Gráfico de L'Abbé del meta-análisis de los estudios comparativos, según los criterios de respuesta tumoral.	62
Figura 15. Forest plot de los estudios comparativos, según la intención del tratamiento. RR agregado de la tasa de control de enfermedad.....	63
Figura 16. Funnel plot del meta-análisis de los estudios comparativos, según la intención del tratamiento.	63
Figura 17. Forest plot de la supervivencia de pacientes con CHC tratados con RE-Y90 frente al tratamiento convencional. Diferencia ponderada de medias.	64

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos, tanto primarios como metastásicos, constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, con una incidencia que va en aumento junto a un incremento de la prevalencia de estadios intermedios y avanzados de mal pronóstico. La radioembolización con Itrio-90 (RE-Y90) se presenta como una alternativa terapéutica prometedora en estos tumores frente a los tratamientos loco-regionales aceptados en la práctica clínica pero aún sin determinar.

La RE-Y90 es una forma de braquiterapia que consiste en la administración de microesferas radiactivas marcadas con Y-90 a través de la arteria hepática. Se comercializan dos tipos de microesferas, las de resina (SIR-Sphere®) y las de vidrio (TheraSphere®), con diferentes características. El tratamiento implica una fase de planificación previa, con el fin de reducir las complicaciones al tiempo que administrar la dosis efectiva adecuada, y la posterior administración de las microesferas. La RE se basa en la doble vascularización hepática: el parénquima sano se irriga casi de forma exclusiva de la porta mientras que la irrigación de los procesos tumorales, tanto primarios como secundarios, depende de la arteria hepática. Esta dualidad permite administrar de forma altamente selectiva el tratamiento sobre el tejido tumoral, evitando el tejido sano.

OBJETIVO

El objetivo de este informe es estudiar la efectividad terapéutica y la seguridad de la RE-Y90, sola o combinada con otros tratamientos, frente al tratamiento estándar en pacientes con tumores hepáticos primarios o metastásicos.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura científica recuperada mediante una exhaustiva búsqueda de publicaciones en inglés, español, francés e italiano, hasta noviembre de 2015. Se escrutaron las bases de datos electrónicas MEDLINE y EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (DARE, NHS-EED, HTA), ClinicalTrials.gov, NCI-Database, sitios web relacionados con la evaluación de tecnologías sanitarias, a través de INAHTA. Además, se realizó una búsqueda manual a partir de los listados de referencias de las revisiones y los estudios primarios identificados. La selección de estudios a incluir en esta revisión se realizó de forma independiente por dos de los revisores, aplicando criterios de inclusión y exclusión establecidos a priori. Tipos de estudios incluidos: Ensayos clínicos controlados y randomizados, estudios de cohortes que compararan la RE-Y90 con otros tratamientos, o estudios de cohortes observacionales, no comparativos, prospectivos o retrospectivos, con un número mínimo de 20 pacientes. Pacientes:

Adultos de ambos sexos con tumor hepático primario o metastásico confirmado histológicamente o por pruebas de diagnóstico por imagen, que no sean resecables ni candidatos a otros tratamientos, y con un seguimiento mínimo de 3 meses después de recibir la RE-Y90. Intervención: Radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90, utilizando microesferas de resina o de vidrio, bien como terapia de rescate o como tratamiento de primera línea, y administrada sola o en combinación con otros tratamientos. Comparador: Cualquier otro procedimiento terapéutico loco-regional (RFA, cTACE, DEB-TACE, TAE o HAC) o tratamientos sistémicos como QT sistémica o sorafenib. Se excluyeron artículos duplicados o aquellos cuyos pacientes y resultados estuvieran incluidos en artículos posteriores; los que no aportaran resultados sobre efectividad terapéutica o seguridad de la RE-Y90 o si no era posible separar resultados de la RE para cada tipo de tumor; Estudios en animales, sobre aspectos técnicos o de investigación básica. Los desacuerdos se resolvieron por consenso con otro investigador del equipo.

Las medidas de resultado de efectividad terapéutica estudiadas fueron la respuesta tumoral, el tiempo hasta la progresión tumoral, el tiempo hasta la progresión hepática, la supervivencia global, la mortalidad global y mortalidad la asociada a la RE-Y90. También, el caso a un estadio tumoral inferior que convirtiera al paciente en candidato a tratamiento curativo. Además se recogieron los eventos adversos (EA) leves y severos asociados a la RE-Y90 y en los estudios comparativos, los EA de los otros procedimientos terapéuticos. La calidad de la evidencia de los estudios controlados y aleatorizados se analizó de forma independiente por dos revisores, utilizando la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de la Cochrane. Se realizó un análisis cualitativo de todos los estudios, incluyendo un descriptivo de las variables cuali y cuantitativas, y un meta-análisis de la tasa de control de enfermedad y supervivencia a partir de los datos de los estudios comparativos, utilizando el programa estadístico STATA. Se estudió la heterogeneidad entre estudios de forma estadística y mediante los forest plot y gráficos de L'Abbé, y se analizó el sesgo de publicación mediante el funnel plot.

RESULTADOS

Se seleccionaron 13 estudios comparativos y 42 no comparativos. Entre los comparativos, 9 se referían a pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en los que se comparaba la RE-Y90 frente a cTACE o a HAC; 3 eran ensayos clínicos controlados y randomizados de pacientes con metástasis de carcinoma colorrectal (CCR) donde se comparó la RE-Y90 con la QT sistémica; y un artículo que estudiaba la RE-Y90 frente a DEB-TACE, con partículas liberadoras de doxorubicina, en pacientes con metástasis de tumores neuroendocrinos (NETs). Entre las cohortes no comparativas, 15 artículos trataban sobre la RE-Y90 en pacientes con metástasis de CCR; 6 incluían pacientes con metástasis de cáncer de mama; otros 6, pacientes tratados con RE-Y90 por metástasis hepáticas de NETs y 3 estudios de pacientes con CCIH.

La supervivencia de los pacientes con CHC tratados con RE-Y90 fue significativamente superior a la de los tratados con TACE o sorafenib, con una diferencia de medias de 2,76 meses (IC 95 %: 0,57-4,95). En cuanto a control de enfermedad, la RE-Y90 presentó unos resultados similares a la TACE, con un estimador agregado de 1,12, pero no significativo (IC 95%: 0,95-1,32; p=0,185).

La RE-Y90 permitió un mayor control de la enfermedad en pacientes con metástasis de CCR (RR agregado de 1,67; IC 95 %: 1,25-2,24). En comparación a la QT sistémica, la RE-Y90 fue significativamente más efectiva en cuanto a control de enfermedad (RR agregado de 1,95; IC 95 %: 1,23-2,99).

La tasa de control de enfermedad en las cohortes no comparativas que estudiaban la RE-Y90 en pacientes con CHC osciló entre 65 %-83 %, dependiendo de los criterios de valoración de la respuesta tumoral utilizados. La supervivencia global fue de casi 15 meses (DE: 2,4), el TTP de 13,3 meses (DE: 8,7) y el TTLP de 17 meses. La mortalidad fue del 44 %.

Los estudios no comparativos en pacientes con metástasis de CCR permitieron observar tasas de control de la enfermedad que oscilaban entre un 66 %-89 % dependiendo de los criterios utilizados para valorar la respuesta tumoral. Y se alcanzó una supervivencia global de 14 meses (DE: 5,3), un TTP medio de 6,4 meses (DE: 5,3) y un TTLP medio de 8,2 meses (DE: 5,5). La mortalidad global fue del 68 %.

Para pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama, la respuesta tumoral a la RE-Y90 fue del 77% y en las pacientes en las que se disponía de PET-FDG, aplicando los criterios PERCIST, esta cifra llegó al 85,5 %. La supervivencia global fue de 10,6 meses (DE: 4,3), los tiempos TTP y TTLP medios fueron de 5,8 meses, y la mortalidad total del 41 %. Como tratamiento para metástasis hepáticas de NETs no resecables o refractarias a otros fármacos, se observó una respuesta tumoral a la RE-Y90 entre 60 %-90 %, una supervivencia global media del 37 % (DE: 3,3) y mortalidad del 32 %.

El cambio a un estadio tumoral inferior tras el tratamiento con RE-Y90 fue recogido en cuatro estudios. Esto permitió que los pacientes se convirtieran en candidatos a tratamiento curativo, con resección, RFA o trasplante.

La mortalidad asociada al propio procedimiento de la RE-Y90 fue muy baja (entre 0 %-0,3 %).

En cuanto a los EA, comparando con QT sistémica, los pacientes sometidos a RE desarrollaron síndrome postembolización en un 50 % frente a 18% de los tratados con QT (que probablemente habían sido tratados también con RE). La fatiga leve se presentó en el 25 % del grupo de RE vs 18 % de los tratados con QT, mientras que la fatiga severa sólo se recogió en el grupo de QT (15 % de pacientes). Otro EA leve fue la anorexia (16 % vs 18 %, respectivamente). En comparación al sorafenib, un mayor porcentaje los pacientes tratados con este fármaco se vieron afectados por el síndrome mano-pie (30 % vs 3 %), además de otros EA propios del medicamento como el rash cutáneo (15 % vs 2 %), o la hipertensión arterial (24 % vs 11 %) pero también mayor anorexia (12 % vs 1 %), diarrea (31 % vs 0), y disfunción hepática (15 % vs 0).

Comparando la RE-Y90 con TACE, el síndrome postembolización se presentó en un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento (del 19,3 %), mientras que los tratados con RE-Y90 sufrieron con una frecuencia mayor fatiga leve (32,7 % vs 8,5 %); también algunas alteraciones bioquímicas leves como la hiperbilirrubinemia (11,8 % vs 6,2 %) e hipoalbuminemia (4,0 % vs 2,5 %) así como linfopenia leve (6,4 % vs 0 %). Los EA severos afectaron a un porcentaje muy bajo de pacientes, que osciló entre 0-1,1 % e incluyeron algunos casos de ulceración gastrointestinal, neumonitis y enfermedad hepática inducida por la radiación, ascitis, hiperbilirrubinemia o linfopenia.

Hay que reconocer algunas limitaciones en esta revisión. Por un lado, la heterogeneidad entre estudios debida a la población estudiada, diferencias en los tratamientos quimioterápicos administrados porque a lo largo del tiempo se han ido modificando el tipo de fármacos empleados, y diferencias en los criterios utilizados para valorar la respuesta tumoral. Por otro lado, el diseño de los estudios incluidos (considerando no comparativos y entre ellos, algunos retrospectivos que pueden asociar el sesgo de selección). Además, en la mayoría de los artículos se había incluido un número pequeño de pacientes. Por último, aunque se realizó una búsqueda exhaustiva de información, no se puede descartar que exista cierto sesgo de publicación.

CONCLUSIONES

La RE-Y90 es un procedimiento terapéutico seguro y bien tolerado por los pacientes, mediante el cual se administra una alta dosis de radiación sobre las lesiones tumorales hepáticas evitando, en gran medida, la irradiación del resto del tejido hepático sano. La RE-Y90 sería un procedimiento comparable a la TACE en cuanto a efectividad y seguridad en pacientes con CHC, en los que conseguiría supervivencias mayores que con otros tratamientos. Además, la RE-Y90 podría utilizarse con el fin de reducir el tamaño y el estadio tumoral (downstaging) convirtiendo al paciente en candidato a tratamiento curativo, o al prolongar el tiempo hasta la progresión, se permitiría mantener al paciente en las listas de espera de trasplante. La RE-Y90 estaría indicada en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal, mama y NETs y en pacientes con CCIH no candidatos a otros tratamientos, por su relativa efectividad junto a un buen perfil de seguridad. La utilización de la RE-Y90 requiere de un equipo multidisciplinar de profesionales con suficiente experiencia, y es imprescindible que se ajuste a los protocolos de planificación y administración de la RE para maximizar el riesgo/beneficio.

EXECUTIVE SUMMARY

Title: THE THERAPEUTIC EFFECTIVENESS AND SAFETY OF RADIOEMBOLIZATION WITH YTTRIUM-90 IN LIVER TUMORS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

Authors

Asensio del Barrio C, Carmona Alférez R, Sarría Santamera A, Fernández Ramos A. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Agency for Health Technology Assessment). **Contact:** Asensio del Barrio C. **Date:** October 2016. **Pages:** 235. **References:** 278. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes.

Background

Hepatic tumors, primary or metastatic, represent a significant health problem. Both the incidence of these conditions and the prevalence of tumors in intermediate and advanced stages are also increasing. Radioembolization with Yttrium-90 (RE-Y90) could be a good therapeutic option in comparison to other treatments but it is not already included in the clinical practice.

RE-Y90 is a type of brachytherapy with microspheres injected through the hepatic artery. There are two kinds of microspheres: resin microspheres (SIR-Spheres®) and glass microspheres (TheraSpheres®), both with different characteristics. The RE-Y90 treatment includes a planification phase prior to the administration of the microspheres. As in other intraarterial therapies, RE-Y90 is based in the dual vascularity in the liver: the normal tissue is irrigated by the porta and the malignant tumors from the hepatic artery. For this reason, RE-Y90 can deliver the most radiation to the malignant tissue avoiding the normal parenchyma.

Objective

The aim of this report was to study the effectiveness and safety of radioembolization using microspheres with Yttrium-90, alone or combined with other therapies, in patients with primary or secondary liver tumors.

Methodology

Systematic review and meta-analysis of scientific literature. The information search was conducted to retrieve all published studies from 1999 to novembre-2015, in Spanish, English, French or Italian. The systematic search included electronic databases (MEDLINE, EMBASE), databases of secondary sources (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, NHS-EED, HTA), ClinicalTrials.gov from the National Institute of Health, NCI-Database. Web sites from Health Technology Assessment Agencies were also consulted through INAHTA. Additional studies were manually searched using the reference lists of the retrieved articles. Combinations of free and controlled terms were used.

Study selection was conducted independently by the researchers, according to predetermined following criteria. Inclusion criteria: original articles including randomized controlled trials or non-randomized comparative studies or cohorts with at least 20 patients; adults with non curative hepatic tumors (primary or metastatic), treated with radioembolization using resin or glass microspheres with Yttrium-90, alone or combined with other therapies or comparing with these therapies, providing results on therapeutic effectiveness or safety. Exclusion criteria: duplicated or outdated studies with the same patients, the same purpose or from the same centre, articles not evaluating effectiveness or safety of RE, or using other radioisotopes different from Yttrium-90, basic investigation or including animals. Outcomes were response tumour (rate of disease control), time to progression (TTP), time to liver progression (TTLP), overall survival (OS) and adverse events (AE).

The reviewers independently extracted data from each study. All the selected articles were qualitatively analysed and meta-analysis was undertaken if data from more than three studies could be included, using STATA software.

Heterogeneity among studies was assessed with the Chi-squared test for RR. The inconsistency index I² was also used. The forest plots of RR for the disease control rate of radioembolization and other therapeutic procedures were drawn. Pooled values and their 95% CI were estimated using a random effect model. Meta-analyses were performed for all the tumors, for each type of tumor, and according to the type of microspheres and comparative treatment. L'Abbé plots were also drawn for each meta-analysis. Funnel plot was used to assess the publication bias.

Results

Finally, 55 articles were selected for this review. There were 13 comparative studies: 9 including patients with hepatocarcinoma (HCC) comparing RE-Y90 with TACE (transarterial chemoembolization) or HAC (Hepatic arterial chemoembolization); 3 articles with patients with hepatic metastasis from colorectal carcinoma (CRC) comparing RE-Y90 with systemic chemotherapy; and 1 article including patients with hepatic metastasis from neuroendocrine tumours (NETs) comparing RE-Y90 with DEB-TACE (drug eluting beads-TACE with doxorubicina).

There were 42 non-comparative studies: 15 including patients with hepatic metastasis from CRC; 6, with metastasis from breast cancer; 6, with metastasis from NETs, and 3 with intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC).

RE-Y90 was more effective for the treatment of patients with CRC metastasis (Pooled RR: 1.67; 95 % CI: 1,25-2.24). Comparing to systemic chemotherapy, RE-Y90 achieved a better disease control (Pooled RR: 1.95; 95 % CI: 1,2-2.99). OS in patients with HCC was better in those treated with RE-Y90 compared to TACE or sorafenib (Weighted Mean Difference: 2.76 months (95% CI: 0.57-4.95). Disease control was similar between RE-Y90 and TACE, pooled RR of RE-Y90 was 1.12 but not significant (95 % CI: 0.95-1.32).

In non comparative studies in patients with CRC metastasis, rates of disease control were 66-89 % depending on the criteria used to assess tumoral response. OS was 14 months (SD: 5.3), mean TTP was 6.4 months (SD: 5.3), mean TTLP was 8.2 months (SD: 5.5) and mortality of 68 %. Those with HCC had a disease control of 65-83 %, OS of 15 months (SD: 2.4), TTP of 13.3 months (SD: 8.7), TTLP of 17 months and mortality of 44 %. In patients with breast metastasis, tumor response was 77 %

and according to FDG-PET, 85.5 %. OS was 10.6 months (SD: 4.3), mean TTP and TTLP of 5.8 months and mortality of 41 %. For hepatic metastasis from NETs, response tumor to RE-Y90 was 60-90 %, OS was 37 % (SD: 3.3) and mortality of 32 %.

Mortality associated to the RE-Y90 was very low (0-0.3%).

Postembolization syndrome appeared in 50 % of patients treated with RE-Y90 vs 18 % treated with systemic chemotherapy; mild fatigue (25 % vs 18 %) and severe fatigue (0 vs 15 %), anorexia (16 % vs 18 %). Comparing to sorafenib, patients treated with RE-Y90 suffered from less AE: hand-foot skin reaction (3 % vs 30 %), rash (2 % vs 15 %), arterial hypertension (11 % vs 24 %), anorexia (1 % vs 12 %), diarrhea (0 % vs 31 %) and hepatic dysfunction (0 % vs 15 %). Comparing to TACE, post-embolization syndrome affected to a similar proportion of patients (19 %), while fatigue was more frequent in RE-Y90 patients (32.7 % vs 8,5 %), hyperbilirubinaemia (11.8 % vs 6.2 %) and hypoalbuminaemia (4.0 % vs 2.5 %) and mild lymphopenia (6.4 vs 0 %). Severe AE appeared in very few patients, including gastrointestinal ulceration, neumonitis and radioembolization induced liver disease (REILD).

There were some limitations in this review. It should be noted the heterogeneity among the selected studies, which makes it difficult to generalize the results. The reasons for this heterogeneity are related to the population, different drugs in different chemotherapy protocols received previous the RE and different criteria for assessing the tumor response to treatment. Other limitation are related to the study design (non comparative studies have been included, some of them were retrospective studies that could associate a selection bias) and most of the articles included a small sample size. Although an exhaustive search of evidence was conducted, some studies could have not been found.

Conclusions

RE-Y90 is a safe and well tolerated treatment for patients with hepatic tumors, primary or metastatic. RE-Y90 delivers high dose of radiation in malignant lesions avoiding hepatic normal tissue. RE-Y90 had a similar effectiveness than TACE in patients with HCC, providing a better survival. RE-Y90 could be used to downstaging hepatic tumors, making patient a potential candidate to curative treatments. In patients with liver metastasis from CRC, breast cancer or NETs, and patients with IHCC, RE-Y90 could be an option due to its moderate effectiveness and security. RE-Y90 needs to be used by a multidisciplinary team, with enough experience, and according to the protocols of planification and administration of microspheres to maximize the risk/benefit rate.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS (en orden alfabético)

5-FU	5-Fluorouracilo
^{99m} Tc-MMA	Macroagregados de albúmina marcados con ^{99m} Tc
AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Disease</i>
AFP	Alfa-fetoproteína
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa = GPT
AST	Aspártico aminotransferasa = GOT
BCLC	Barcelona <i>Clinic Liver Cancer</i>
Bq	Bequerelio
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CT	Tomografía Axial Computerizada
cTACE	TACE convencional
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DEB-TACE	Drug Eluting Beads-TACE
EASL	<i>European Association for the Study of Liver</i>
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE	Enfermedad Estable
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
GGT	Gammaglutamil transferasa
Gy	Gray
HAC	Quimioterapia intra-arterial hepática
IC 95 %	Intervalo de Confianza al 95%
IETS	Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
LV	Leucovorín
mCCR	Metástasis de Carcinoma Colorrectal
mCi	mili Curios
MMTT	Marcadores Tumorales
mNETs	Metástasis de Tumores Neuroendocrinos

Mts	Metástasis
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
PE	Progresión de la Enfermedad
PERCIST	<i>PET Response Criteria in Solid Tumours</i>
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
QT	Quimioterapia
RC	Respuesta Completa
RE-Y90	Radioembolización con Itrio-90
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RECICL	<i>Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver</i>
REILD	<i>Radioembolization-Induced Liver Disease</i>
RFA	Ablación por Radiofrecuencia
RM	Resonancia Magnética
RP	Respuesta Parcial
RS	Revisión Sistemática
RT	Radioterapia
SHP	<i>Shunt</i> hepato-pulmonar
SIRT	<i>Selective Internal Radiotherapy</i>
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
TACE	Quimioembolización Transarterial
TAE	Embolización transarterial
TTP	Tiempo hasta la progresión
TTLP	Tiempo hasta la progresión de enfermedad hepática
TVP	Trombosis Venosa Portal
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Y-90	Itrio-90

ALGUNOS CONCEPTOS QUE SE MANEJAN EN ESTE INFORME

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Scale:

Se trata de una escala de rendimiento funcional, con criterios utilizados para evaluar la progresión del cáncer en un paciente, valorar cómo afecta a su calidad de vida y determinar el tratamiento y pronóstico adecuados.

ECOG 0: totalmente activo y capaz de llevar una vida y actividad similar a la que tenía antes de la enfermedad.

ECOG 1: restricción de actividad física extenuante pero ambulatoria y capaz de llevar a cabo trabajos ligeros o sedentarios.

ECOG 2: ambulatorio y capaz de mantener el autocuidado pero incapacitado para trabajar. En cama menos del 50 % del día.

ECOG 3: sólo capaz de un autocuidado limitado, confinado a la cama o silla durante más del 50 % del día.

ECOG 4: incapacidad total, no puede encargarse de su autocuidado y confinado el 100% del tiempo a una silla o a la cama.

ECOG 5: muerto.

Equivalencia ECOG–Karnofsky

ECOG	Karnofsky (%)
0	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

Child-Pugh

Índice utilizado para evaluar el grado de disfunción de la enfermedad hepática crónica, especialmente de la cirrosis, y su pronóstico. Clasifica al paciente en tres clases (A, B y C) según una puntuación obtenida a partir de cinco variables.

Parámetros	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl).	<2	2-3	>3
Albúmina sérica (g/dl).	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina INR.	1-4	4-6	>6
	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascitis.	Ausente	Moderada	Severa
Encefalopatía hepática.	Ausente	Grado I-II (puede controlarse con medicación)	Grado III-IV (o refractaria)

INR=International Normalized Ratio.

Puntos	Clase	Supervivencia al año	Supervivencia a los 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	80%	60%
10-15	C	45%	35%

Clase A: enfermedad hepática leve, bien compensada;

Clase B: enfermedad hepática moderada, compromiso funcional significativo;

Clase C: enfermedad hepática severa, descompensada.

Los pacientes de clase A tienen un bajo riesgo quirúrgico mientras que los de clase C no deberían someterse a ninguna intervención quirúrgica, a excepción del trasplante hepático, por el alto riesgo que tienen.

MELD (Model for End-Stage Liver Disease) Score:

Sistema de puntuación para evaluar la severidad de la enfermedad hepática crónica. Es utilizado por la UNOS y por Eurotransplat para priorizar la asignación de trasplante hepático en lugar del Child-Pugh. MELD incluye los valores de la bilirrubina, creatinina sérica y el INR para predecir la supervivencia^{1,2}. Se calcula de acuerdo a esta fórmula:

$$\text{MELD} = 3.78 \times \ln[\text{bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{creatinina (mg/dL)}] + 6.43 \times \text{etiología (0: alcohólica o colestásica, 1: otras)}$$

UNOS ha realizado las siguientes modificaciones en su cálculo: si el paciente ha sido dializado en los últimos 7 días, el valor que se utilizaría de la creatinina es 4,0; y que si algún valor es inferior a 1 se da como 1.

Interpretación de la puntuación MELD en pacientes hospitalizados: la probabilidad de mortalidad en los siguientes tres meses es la siguiente: si ≥ 40 : 71,3 %; si 30-39: 52,6 %; si 20-29: 19,6 %; si 10-19: 6,0 %; y si < 9 : 1,9 %.

- **Criterios de Milán:** Criterios aplicados para seleccionar pacientes con cirrosis o carcinoma hepatocelular para trasplante hepático: 1 nódulo ≤ 5 cm o hasta 3 nódulos < 3 cm.
- **Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system:** sistema de clasificación de pacientes con carcinoma hepatocelular que asocia cada estadio tumoral a un tratamiento y ofrece una estratificación pronóstica^{3,4}.
- **CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)** con puntuación de 0 a 6, tiene en cuenta la clasificación Child-Pugh de cirrosis, la morfología tumoral, la presencia o ausencia de trombosis portal y el nivel de AFP^{5,6}.

Table 2. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) scoring system for HCC.

Parameter	Points		
	0	1	2
Child-Pugh score	A	B	C
Tumor morphology	Uni-nodular & extension ≤50%	Multi-nodular & extension ≤50%	Massive or extension >50%
Portal vein thrombosis	No	Yes	
AFP (ng/dL)	<400	≥400	

Score	0	1	2	3	4-6
-------	---	---	---	---	-----

CLIP. *Hepatology* 28:751-755, 1998 & CLIP. *Hepatology* 31:840-845, 2000

Japan Integrated Staging Score (JIS)^{7,8}

Chinese University Prognostic Index (CUPI)⁹

Table 3. Chinese University Prognostic Index (CUPI) risk groups in HCC.

Parameter	Weight (CUPI Score)					
Bilirubin (mg/dL)	<1.9	0	1.9-2.8	3	≥2.9	4
Ascites	Present	3				
Alkaline phosphatase	≥200 IU/L	3				
TNM Stage	I & II	-3	IIIa & IIIb	-1	IVa & IVb	0
AFP (ng/mL)	≥500	2				
Disease symptoms on presentation	None	-4				

Risk Group	Low	Intermediate	High
Score	-7 to 1	2 to 7	8 to 12

Leung T, et al: *Cancer* 94:1760-1769, 2002

Cuestionarios para medir la Calidad de vida

EQ-5D: EuroQol 5-dimensiones, self-report.

EORTC QLQ-C30, específico de cáncer.

EORTC QLQ-HCC18, suplemento específico para CHC.

SF-HLQ: Short Form - Health and Labor Questionnaire.

Eventos adversos y toxicidad

Existen diversos sistemas para clasificar la severidad de los EA. Entre ellos el de la Society of Interventional Radiology (SIR), los International Union Against Cancer Criteria (IUACC) y, los más frecuentemente utilizados, los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Inicialmente se denominaron Common Toxicity Criteria (CTC NCI-CTC, de National Cancer Institute). En el momento actual está vigente la versión 4.0.

CTCAE V4.0

Grado 1: Leve; asintomático o con síntomas leves; no está indicado ningún tratamiento.

Grado 2: Moderado; sólo está indicada una intervención mínima, local o no-invasiva; ocasiona limitaciones en las actividades de la vida diaria acordes a la edad.

Grado 3: Severo o médicamente significativo aunque no amenazante para la vida; está indicada la hospitalización o prolongación de la hospitalización; ocasiona limitaciones en las actividades de la vida diaria, en el autocuidado.

Grado 4: con consecuencias amenazantes para la vida o invalidante/incapacitante; está indicada una intervención urgente.

Grado 5: muerte relacionada con los efectos adversos.

Clasificación de la respuesta tumoral al tratamiento

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, PE: progresión de la enfermedad.

Respuesta Objetiva: RC+RP.

Control de Enfermedad: RC+RP+EE.

Supervivencia global (overall survival, OS)

Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se produce la muerte por cualquier causa.

Supervivencia libre de eventos (Event Free Survival, EFS)

Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión tumoral objetiva, neoplasia secundaria o mortalidad relacionada con cáncer.

Supervivencia libre de enfermedad (Disease Free Survival, DFS)

Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la recurrencia o mortalidad por cualquier causa.

Supervivencia libre de progresión (Progression free survival, PFS)

Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se produce la progresión objetiva del tumor.

Tiempo hasta la progresión (Time to Progression, TTP)

Se define como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se produce la progresión de la enfermedad.

Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática (Time to Local/Liver Progression, TTLP)

Se define como el lapso de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión tumoral local, refiriéndose este término de «local» a que la progresión ocurre dentro de o se limita al volumen hepático blanco que se había definido mediante CT o RM.

FOLFOX

Régimen quimioterápico que incluye oxaliplatino + leucovorín (ácido folínico) + 5-fluorouracilo. (Según la dosis de oxaliplatino se añaden números para identificar el régimen utilizado: FOLFOX4 o FOLFOX6).

FOLFIRI

Régimen quimioterápico que incluye irinotecan + leucovorín + 5-fluorouracilo.

En este informe se realiza una revisión sobre la radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90 como procedimiento terapéutico para lesiones intrahepáticas malignas, tanto primarias como metastásicas, con objeto de analizar la evidencia científica disponible sobre su efectividad terapéutica y su seguridad, además de resumir los principales aspectos de la tecnología y su modo de administración en el ámbito de los tumores hepáticos.

I. INTRODUCCIÓN

La radioembolización con Itrio-90 (RE-Y90) se presenta como una alternativa terapéutica prometedora frente a los tratamientos loco-regionales aceptados en la práctica clínica. Numerosos resultados apoyan el uso de la RE-Y90 en pacientes con tumores hepáticos no candidatos a tratamiento curativo pero la ausencia de datos de ensayos prospectivos, randomizados y comparativos con otras formas terapéuticas, mantiene la incertidumbre sobre su efectividad y seguridad. Por ello la RE no se encuentra incluida aún en las guías de práctica clínica y se aconseja su uso y evaluación en el contexto de ensayos clínicos.

DESCRIPCIÓN DE LA PATOLOGÍA

Los tumores hepáticos, tanto primarios como metastásicos, constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, con una incidencia que va en aumento junto a un incremento de la prevalencia de estadios intermedios y avanzados de mal pronóstico. Esto ha llevado al desarrollo y uso de nuevos procedimientos terapéuticos, incluyendo diversos tratamientos locales intra-arteriales mínimamente invasivos, como la RE-Y90.

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa el 80-90 % de las neoplasias primarias hepáticas en adultos. Es el sexto tumor más frecuente en el mundo, siendo casi el 5% del total de tumores malignos. Según datos de la IARC (*International Agency for Research on Cancer*)¹⁰, a nivel mundial sería el quinto tumor más frecuente en hombres y el séptimo más frecuente en mujeres. Se encuentra entre los tumores cuya incidencia se ha visto incrementada en los últimos años, un 3,6 % por año en hombres y un 3 % por año en mujeres, según datos de la American Cancer Society¹¹. Según cifras del 2008, la incidencia anual del CHC en España fue de 9,6 casos por 100.000 habitantes para hombres y 2,5 casos por 100.000 habitantes para mujeres¹⁰. En el mundo occidental supone la quinta causa de muerte por cáncer en hombres y la séptima en mujeres¹¹, aunque a nivel mundial podría ser, incluso, la segunda¹² y es principal causa de muerte en pacientes con cirrosis¹³. En España sería la sexta causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres.

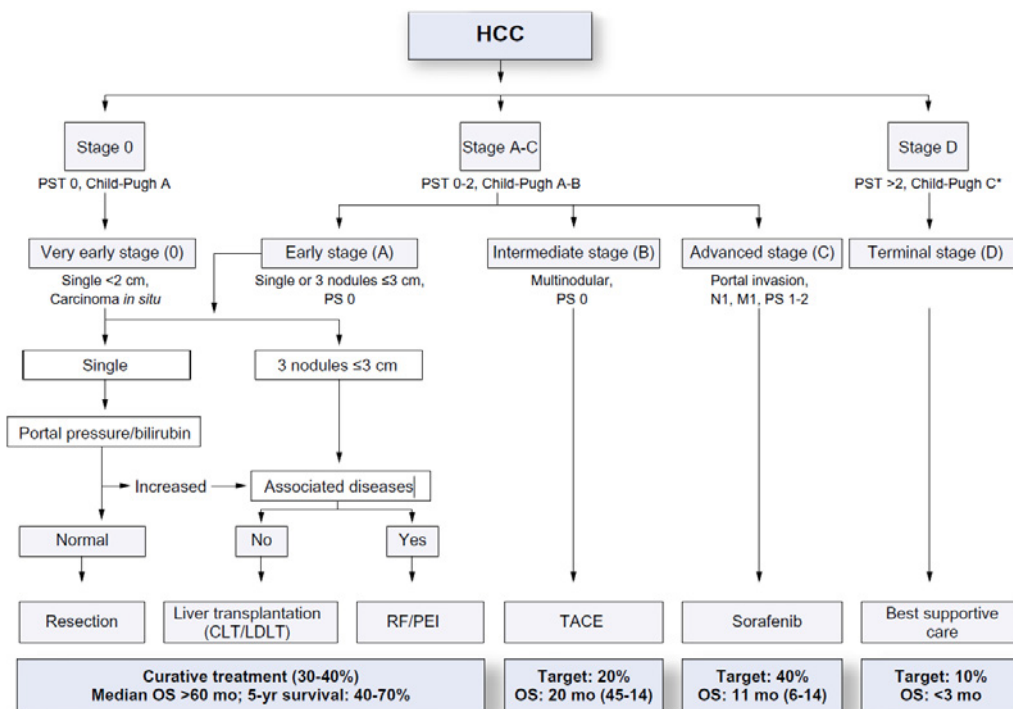
Se trata de una enfermedad heterogénea tanto en su etiología como en su desarrollo clínico y generalmente se presenta en el curso de una patología hepática crónica. En Europa, la cirrosis de diferentes etiologías está presente en más de un 80% de pacientes con CHC. Por el contrario, en Asia el principal factor de riesgo de desarrollo del CHC es la presencia de VHB, independientemente de la presencia o no cirrosis. Con vistas a establecer su pronóstico y valorar las opciones terapéuticas, hay que considerar que coexisten dos patologías simultáneas: por un lado, el proceso tumoral y, por otro, la cirrosis, que constituye un elemento fundamental en la morbilidad y mortalidad.

El tratamiento del CHC se ha modificado sustancialmente en los últimos años debido a los grandes avances diagnósticos y a las mejoras tanto en los procesos de estadificación tumoral como en los tratamientos. En general, la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación por radiofrecuencia (RFA), se consideran tratamientos curativos. Sin embargo, se estima que más del 80 % de casos no son candidatos a tratamiento curativo^{14,15} y que requieren un tratamiento paliativo con otros procedimientos terapéuticos y/o cuidados de mantenimiento.

A lo largo del tiempo se han utilizado diferentes sistemas de clasificación del CHC, con implicaciones terapéuticas y pronósticas y durante mucho tiempo no existió consenso sobre cuál de estos sistemas era el que mejor predecía el pronóstico^{7,16-19}. Sin embargo, hoy día se acepta como sistema de clasificación estándar el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)^{3,4} tras el respaldo dado por la European Association for the Study of Liver (EASL) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)²⁰, aunque algunos autores destacan la falta de validez interna y externa de estos sistemas para establecer con seguridad el pronóstico a nivel individual²¹. El sistema BCLC permite de forma conjunta predecir el pronóstico y asignar el tratamiento en función del estadio tumoral, la función hepática, el estado físico y la presencia de síntomas relacionadas con el tumor. Sin embargo, en la región asiática, especialmente en Japón, la práctica clínica difiere en algunos aspectos y se siguen otras recomendaciones propuestas por un panel de expertos y respaldadas por la Asian Pacific Association for the Study of Liver²².

De acuerdo a la clasificación BCLC, se establecen cinco estadios tumorales para pacientes con CHC. Para cada uno de ellos, se recomienda un tratamiento diferente. **Figura 1.**

Figura 1. Algoritmo de la BCLC para el carcinoma hepatocelular



Tomada de EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48:599-641. PEI=inyección percutánea de etanol, TACE=quimioembolización transarterial, RFA=ablación por radiofrecuencia.

A pesar de esta clasificación, los dos grupos de pacientes con CHC en estadios intermedio y avanzado son ciertamente heterogéneos, con diferentes cargas de enfermedad, de función hepática y comorbilidades, de modo que no siempre la respuesta a los tratamientos con quimioembolización transarterial (TACE) y al sorafenib es la misma.

La TACE convencional (cTACE) conseguiría un doble efecto, por un lado, el efecto citotóxico tras administrar una elevada cantidad de quimioterápicos de manera local a través de un catéter colocado en la arteria hepática (que irriga de forma casi selectiva al tumor hepático) y, por otro, el efecto isquémico ocasionado por la embolización de la arteria. Además, esta embolización impediría o disminuiría considerablemente la salida de los quimioterápicos, aumentando así el tiempo de actuación de los mismos sobre el tejido tumoral^{23,24}.

Diferentes ensayos con TACE han confirmado que esta técnica consigue gran efectividad local junto a una baja toxicidad sistémica y cierto incremento de la supervivencia aunque en algunos casos se ha asociado a riesgo de disfunción hepática²⁵⁻²⁷.

Aunque aún no existe suficiente evidencia sobre cuál es el mejor quimioterápico ni cuáles son las dosis más apropiadas, se acepta como opción más recomendable una TACE superselectiva que administre doxorubicina/mitomicina-C/cisplatino con lipiodol además del agente oclusivo. En EEUU lo más habitual es una combinación de los tres fármacos, mientras que en otros países suele administrarse doxorubicina (dosis de hasta 150 mg) emulsionada en lipiodol (en dilución 1:1), seguida de la administración de partículas de alcohol polivinilo hasta conseguir la oclusión de la arteria.

La cTACE se administra en entorno hospitalario, bajo sedación y analgesia, y con o sin profilaxis antibiótica y antieméticos. Se aconseja una administración selectiva o superselectiva que ocluya sólo los vasos arteriales que nutren al tumor, preservando al tejido hepático sano. Si no fuera posible, se realizaría una inyección lobar y en los casos de afectación hepática bilobar, se recomienda separar el tratamiento de cada lóbulo en dos sesiones consecutivas, con un intervalo de 4 semanas. La TACE se realiza en varias sesiones cada 4-8 semanas, dependiendo del porcentaje de afectación hepática y suelen ser necesarios 3 o 4 tratamientos al año. Este procedimiento requiere que el paciente permanezca ingresado al menos un día.

Generalmente, los efectos adversos que ocasiona la TACE son transitorios y autolimitados o controlables con anti-inflamatorios y/o analgésicos. En un 60-80 % de pacientes es habitual que se produzca el denominado síndrome post-embolización (fiebre, dolor abdominal, íleo, náuseas y vómitos). En función de la intensidad de dichos efectos adversos es posible que se requiera un tiempo de hospitalización mayor. Otros efectos adversos menos frecuentes, pero más graves, incluirían la aparición de un absceso hepático, descompensación hepática, ascitis, sangrado gastro-intestinal o incluso la muerte^{26,28}.

Aproximadamente a partir del 2006, se empezó a utilizar la llamada TACE de precisión o DEB-TACE, que administra partículas precargadas (Drug Eluting Beads, microesferas DC-Bead®, Biocompatibles, Farnham, UK) con adriamicina (DEBDOX) o con irinotecan (DEBIRI)^{29,30}. Hay partículas de diferente tamaño, y su elección dependerá del tamaño de la lesión y de su vascularización. Una vez cargadas (proceso que requiere unos 30 minutos), se mezclan con la misma cantidad de contraste no

iónico y se administran lentamente bajo control fluoroscópico. Esta modalidad ocasiona los dos efectos, citotóxico e isquémico, igual que la cTACE pero con una liberación más lenta y controlada de una cantidad fija del quimioterápico, que se prolonga durante unos 15 días, de forma local. La DEB-TACE se ha asociado a una menor toxicidad sistémica porque se reduce la cantidad del quimioterápico que pasa a la circulación general^{28,31,32} y se describen mínimos efectos secundarios a pesar de las altas dosis de quimioterápicos administradas^{25,26,33-37}. Además, a diferencia de la cTACE, no requiere ingreso hospitalario del paciente. Algunos autores han encontrado que la DEB-TACE genera una mayor respuesta objetiva y control de la enfermedad, y mayor supervivencia que la cTACE^{28,38}, mientras que para otros^{31,39,40} estas diferencias no han sido significativas y se cree que la efectividad dependería del efecto isquémico, no tanto del efecto farmacológico de la quimioterapia.

El sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la angiogénesis y la proliferación celular ocasionando necrosis tumoral. Fue aprobado en 2007 para el tratamiento del CHC avanzado y para pacientes en los que hubieran fracasado otros tratamientos loco-regionales si se encuentran asintomáticos y conservan una adecuada función hepática. Sería la única opción terapéutica que ha demostrado un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia global (aunque de escasos meses) y un incremento del tiempo hasta la progresión^{41,42}.

Un grupo especial es el de pacientes con trombosis venosa portal (TVP), que se estima afectaría a un 25-35 %, y según las guías de la AASLD y la EASL-EORTC se clasificarían como estadio avanzado, candidatos a sorafenib pero no a TACE. Otro grupo especial sería el de pacientes con 3 o más nódulos hepáticos y con tamaño > 120 mm de diámetro mayor, pues se ha constatado que la carga de enfermedad afecta a la efectividad de la TACE. Para estos dos grupos de pacientes podría estar indicada la RE-Y90. También, y a pesar del consenso general para utilizar sorafenib en CHC avanzado, cuando la invasión vascular es mínima se podrían considerar la TACE y la RE-Y90 como opciones válidas⁴³. En la actualidad aún están en marcha varios ensayos clínicos en los que se compara TACE con RE-Y90, y RE-Y90 sola o con sorafenib frente a sorafenib solo⁴⁴.

Colangiocarcinoma intrahepático

El colangiocarcinoma intrahepático (CCIH) es el segundo tumor primario hepático en frecuencia (alrededor de un 10-20 % de todos los primarios), originado en el epitelio de los conductos biliares y de muy mal pronóstico a no ser que se realice extirpación quirúrgica o trasplante hepático⁴⁵. También podrían ser curativos los tratamientos ablativos locales con RFA o microondas en tumores de menos de 3 cm y siempre que quede un margen libre de enfermedad. Sin embargo, las etapas iniciales del tumor suelen cursar de forma silente, de manera que cuando se diagnostica, la cirugía ya no suele ser una opción y son necesarios otros tratamientos. La RT externa tiene un papel limitado dada la relativa radiosensibilidad del tejido hepático. La mayoría se tratan con QT sistémica, que se convierte en la única opción cuando existen metástasis extrahepáticas. Los regímenes basados en 5-fluorouracilo (5FU) o en gemcitabina tienen una baja tasa de respuesta, una toxicidad no despreciable y una supervivencia escasa. Parece que la combinación de gemcitabina con cisplatino (u oxaliplatino) y fluoropirimidinas por vía oral (como la capecitabina) prolongaría la supervivencia de los CCIH avanzados, aunque sin llegar a ser curativa⁴⁶. Nuevas terapias ensayadas en estos pacientes combinan estos quimioterápicos con agentes

biológicos como el cetuximab o bevacizumab. Ante este mal pronóstico, en los casos de tumores confinados al hígado, se han propuesto otras alternativas terapéuticas de menor toxicidad y que parece presentar mejores resultados como la cTACE, la DEB-TACE y la RE-Y90⁴⁷⁻⁴⁹.

Metástasis hepáticas

Las metástasis son las lesiones malignas intrahepáticas más frecuentes. Debido a la circulación portal, el hígado es el órgano al que con más frecuencia se diseminan los tumores por vía hematógena. De hecho, las metástasis hepáticas llegan a producirse en hasta el 25% de pacientes con cáncer, y están presentes en la mayoría de las personas que fallecen por cáncer. Procedentes de tumores primarios colorrectales, de mama, pulmón, páncreas, esofágicos, neuroendocrinos, entre otros, son, con gran frecuencia, la causa de muerte de estos pacientes.

La mayor parte de los casos de pacientes con metástasis hepáticas no son candidatos a cirugía, bien por el número de lesiones, o por la alta probabilidad de presencia de micrometástasis difusas, por la existencia de contraindicaciones a la cirugía o porque la resección dejaría una reserva hepática funcional insuficiente, de ahí que sean necesarios otros procedimientos terapéuticos.

En metástasis de carcinoma colorrectal (CCR) la QT utilizada es la combinación de 5FU y Leucovorín (ácido folínico) (5FU/LV) con oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecan (FOLFIRI), combinados con agentes biológicos como el bevacizumab, el cetuximab o panitumumab con los que se han logrado mejoras significativas en los resultados, tanto de respuesta tumoral como de supervivencia⁵⁰⁻⁵⁸. Para aquellos pacientes refractarios a estos medicamentos son necesarias otras opciones alternativas puesto que, sin tratamiento, la supervivencia media estaría en torno a los 10 meses. Sin embargo, este tratamiento aún no está completamente definido.

Entre estas otras opciones destacarían las terapias loco-regionales como la RFA, la quimioterapia arterial hepática (HAC, *hepatic arterial chemotherapy*) con floxuridina o con 5FU, la TACE o la RE-Y90. Cuando existe un número limitado de metástasis, la opción más utilizada es la RFA, mientras que para una mayor carga tumoral podría ser más aconsejable combinar la ablación con terapias intra-arteriales.

Los tumores neuroendocrinos (NETs) representan un grupo heterogéneo y poco frecuente (incidencia de 2-5 casos por 100.000 habitantes y año) de procesos malignos, que tienen su origen en las células neuroendocrinas del tracto intestinal y árbol broncopulmonar. De ellos, el más frecuente es el carcinóide gastrointestinal, seguido de los NETs pancreáticos^{59,60}. El objetivo del tratamiento de los pacientes con NETs no es sólo incrementar la supervivencia sino también aliviar los síntomas asociados a la secreción hormonal, en el caso de los tumores funcionales. Con mucha frecuencia estos NETs desarrollan metástasis hepáticas, e incluso se calcula que están presentes en un 46-90 % de estos tumores en el momento del diagnóstico. La extensión al hígado constituye un factor de mal pronóstico pues, sin tratamiento, tan sólo alcanzan supervivencias de un 20-40 % a los 5 años⁶¹. La única opción curativa para las metástasis hepáticas es la resección tumoral, que incrementa la supervivencia a 5 años al 60-80 %, pero sólo en torno al 15 % de estas metástasis son resecables. La terapia intra-arterial local, tanto la embolización transarterial (TAE, o *bland embolization*) como la TACE se utilizan en estos tumores debido a que son particularmente susceptibles a la isquemia^{62,63}.

El cáncer de mama es tumor más frecuente en mujeres en todo el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer. Alrededor de la mitad de pacientes con enfermedad diseminada tiene lesiones hepáticas⁶⁴. El tratamiento de estas metástasis debería combinar la resección quirúrgica junto a otros tratamientos como QT sistémica y terapias loco-regionales, pues la cirugía sola parece que no incrementa la supervivencia y las recurrencias hepáticas serían frecuentes. Hay un grupo específico de pacientes con metástasis extrahepáticas que se mantienen estables con QT mientras que las metástasis hepáticas continúan su progresión. Este grupo podría beneficiarse de las terapias locales sobre el hígado, incluyendo la RE, TACE o RFA.

DESCRIPCIÓN DE LA RADIOEMBOLIZACIÓN CON Y-90

La radioembolización (RE) se recoge en la literatura científica, también, con los términos de Selective Internal Radiotherapy (SIRT) o radioembolización transarterial (TARE). Se basa en la administración de microesferas radiactivas marcadas con Itrio-90 (Y-90) a través de la arteria hepática. Su uso para el tratamiento de tumores hepáticos se remonta al año 1961⁶⁵. Durante las siguientes décadas, un número reducido de países fue desarrollando y mejorando los protocolos de esta tecnología pero, a pesar de encontrar resultados prometedores, la irradiación que sufría el tejido sano no tumoral, hepático y extrahepático, redujo considerablemente su utilización hasta finales de los años 80 cuando comienzan a comercializarse las SIR-Spheres® y TheraSphere® coincidiendo también con una mejora sustancial en su tecnología y en la tomografía computerizada que se expandió a nivel mundial. Es a partir de 1990 cuando se vuelve a retomar el uso clínico de la RE con Y-90.

La RE, como otras terapias intra-arteriales, se fundamenta en la singularidad vascular que ofrece el hígado con un aporte para el parénquima sano procedente casi de forma exclusiva de la porta mientras que la irrigación de los procesos tumorales, tanto primarios como secundarios, depende de la arteria hepática. Esta dualidad permite administrar de forma altamente selectiva el tratamiento sobre el tejido tumoral, evitando el tejido sano.

En el caso del CHC, este tipo de tratamiento es posible gracias a su hipervascularización que depende en más del 80% de la arteria hepática mientras que la vascularización del tejido hepático normal procede de la vena porta. Por ello, se puede presuponer que el radiofármaco ejercerá su efecto de manera altamente selectiva sobre el tumor. En el caso de las metástasis hepáticas su vascularización es muy variable, de modo que algunas están poco vascularizadas como las procedentes de tumores de colon o páncreas, y otras muy vascularizadas como las de tumores neuroendocrinos, mama, renales o de tiroides. Sin embargo, el pequeño tamaño de las partículas empleadas en la RE permitiría superar la limitación de la hipovascularización y garantizar que la radiación alcanza prácticamente sólo al tejido tumoral.

Mecanismo de acción

La RE-Y90 es una forma de braquiterapia que consiste en la administración de microesferas radiactivas marcadas con Y-90 a través de la arteria hepática de modo que quedan alojadas, principalmente, en los abundantes vasos neoformados, permitiendo un tratamiento altamente selectivo de los tumores intrahepáticos⁶⁶.

El efecto terapéutico sobre el tejido tumoral se basa, esencialmente, en la radiación emitida por el Y-90, no tanto en el posible efecto embolizante⁶⁷. Este radioisótopo es un emisor puro de partículas beta de alta energía (energía media de 0,9367 MeV y máxima de 2,27 MeV), con un periodo de semidesintegración de 64,1 horas (2,67 días) y un rango medio de penetración o alcance de 2,5 mm (máximo de 11 mm), por lo que las células tumorales que rodean a los vasos donde hayan quedado alojadas las microesferas recibirán una elevada radiación mientras que se minimiza la dosis recibida por el tejido parenquimatoso sano⁶⁶. Las microesferas permanecen radiactivas sólo un tiempo limitado, liberándose el 94% de la radiación en los siguientes 11 días después de la infusión de las microesferas. El Itrio-90 decae a Zirconio-90, elemento estable que a esas pequeñas cantidades es inocuo para el organismo.

Tipos de microesferas

En el mercado existen dos tipos de microesferas, ninguna de las cuales son metabolizadas ni excretadas sino que permanecerán como implantes permanentes en el hígado. Las microesferas de vidrio miden unos 20-30 µm de diámetro, contienen el Y-90 en la matriz de la esfera, tienen una actividad específica de unos 2.500 Bq por esfera en el momento de la calibración y una dosis media de 5 GBq. Su nombre comercial es TheraSphere® (MDS Nordion, Canadá o BTG Farnham, UK o Biocompatibles UK Ltd., Surrey, England). Desde marzo de 2012, ThereSphere® está disponible en viales de 3, 5, 7, 10, 15 o 20 GBq, para proporcionar una mayor flexibilidad de tratamiento, pues contienen una cantidad diferente de microesferas que oscila entre 1,2 a 8 millones de microesferas.

Las microesferas de resina tienen un diámetro de 20-60 µm; en ellas el Y-90 está adherido a la periferia, tienen una actividad de unos 50 Bq por partícula y una dosis media de 1,5 GBq. Su nombre comercial es SIR-Sphere® (Sirtex Medical Limited, North Sydney, Australia, o Sirtex Medical Europe, Bonn, Alemania). Se presenta en frascos con una actividad de 3 GBq, en el momento de la calibración. Suele administrarse una media de entre 40 a 80 millones de microesferas de SIR-Sphere®.

Debido a sus diferencias, la cantidad de microesferas administradas para una misma dosis deseada de radiación será diferente. En este sentido, las microesferas de resina tendrían un mayor efecto embólico que las de vidrio, por ello, en pacientes con TVP se prefiere utilizar las microesferas de vidrio.

Planificación del tratamiento

Antes de administrar las microesferas, se hace imprescindible una sesión para la planificación del tratamiento. Ésta comienza con la realización de una arteriografía generalmente por inyección percutánea vía femoral, para obtener el mapa angiográfico de la anatomía vascular del paciente y con él estudiar la irrigación tumoral y las posibles variantes de la circulación arterial hepática. Se estudiarán, especialmente, la arteria gastroduodenal, la gástrica derecha, la arteria cística y las ramas pancreático-duodenales. En caso necesario, se recomienda la embolización selectiva profiláctica de alguna de estas arterias, con el fin de evitar que las microesferas radiactivas se depositen de manera involuntaria en el área gastroduodenal⁶⁸⁻⁷⁰. Esta arteriografía se practica entre 7-10 días antes de aplicar la RE-Y90.

Durante esta misma arteriografía, se inyecta una dosis de macroagregados de albúmina marcados con 75-150 MBq (2-4 mCi) de Tecnecio-99m (^{99m}Tc-MAA) con el

fin de simular el patrón de distribución que tendrán las microesferas durante el tratamiento puesto que las partículas de ^{99m}Tc -MAA tienen un tamaño de 29-35 μm , similar al de las microesferas. Después de esta inyección de los MMA, se realiza un SPECT (Tomografía por Emisión de Fotón Único) o SPECT-CT toraco-abdominal, o en su defecto, una gammagrafía planar. Este estudio tiene un triple objetivo:

1) Detectar y cuantificar posibles *shunts* hepato-pulmonares (SHP). Es frecuente que algunos tumores, especialmente en el CHC, formen shunts. Si el SHP es grande, llegarán las microesferas al tejido pulmonar y se podrá ocasionar la denominada neumonitis post-radiación. El cálculo del SHP se determina mediante la fórmula: $\text{SHP} = (\text{contaje en pulmones} \times 100) / (\text{contaje en pulmones} + \text{contaje en hígado} + \text{contaje en estómago})$. Se acepta, por consenso, que el *ratio* normal es $< 10\%$. Si está entre 10-15 %, la dosis de Y-90 que se prescriba al paciente se deberá reducir en un 20%, y si está entre 15-20 %, se reducirá un 40 %. Para las microesferas de resina, un valor de SHP $> 20\%$ contraindicaría este tratamiento. Para ambos tipos de microesferas, la dosis absorbida por el pulmón no puede ser mayor de 30 Gy en una sesión o de 50 Gy en varias sesiones. La dosis absorbida en pulmón se calcula mediante la fórmula:

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

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

El SHP se mide sobre la imagen planar a partir del conteo total obtenido en los ROIs dibujados en pulmones e hígado. En caso de dudas, se podrá determinar a partir del SPECT aunque resulta técnicamente más complicado y requiere más tiempo.

En general, se acepta que el tiempo transcurrido entre la inyección de los ^{99m}Tc -MAA y la adquisición de la imagen debe ser de unos 30 min, aunque algunos autores⁷¹ aconsejan reducirlo tanto como sea posible pues se ha observado que a mayor retraso en la realización de la gammagrafía o del SPECT, mayor es la posibilidad de sobreestimar la fracción del SHP.

2) Detectar otras posibles comunicaciones arteriales extrahepáticas que no se hubieran detectado con la arteriografía, que ocasionarían fugas al tracto gastrointestinal. En este caso, se detectarían depósitos de los MAA en órganos abdominales.

3) Evaluar la perfusión del volumen hepático a tratar (target) y calcular el índice tumor/no-tumor (T/N, ratio de captación de ^{99m}Tc -MMA en el tumor frente al tejido hepático sano)⁷², con el fin de asegurar que la vía elegida para la administración de las microesferas es la adecuada. Este ratio T/N es predictivo de la respuesta al tratamiento^{73,74}.

$$\text{Índice T/N} = (\text{At}/\text{Mt})/(\text{Ah}/\text{Mh})$$

At = actividad en el tumor; Mt = masa tumoral; Ah = actividad en hígado sano; Mh = masa hígado sano. Se determinará a partir de dibujar varios ROIs en la imagen SPECT o planar.

También en los 30 días anteriores a la inyección de las microesferas, se realizará un CT de triple fase con contraste o una RM (Resonancia Magnética) con gadolinio de doble fase para calcular el volumen hepático, el volumen tumoral (con un factor de conversión de 1,03 g/cm³), ver el área afectada del parénquima hepático, la integridad de la porta y si existe afectación extrahepática. En algunos centros también

se realiza PET-FDG (Tomografía por Emisión de Positrones con Flúor-desoxiglucosa) previo al tratamiento; en estos casos, el seguimiento de estos pacientes debería incluir, también, posteriores PET de control para valorar la respuesta metabólica tumoral. Junto a las pruebas radiológicas de imagen que informen sobre la afectación hepática y extrahepática, se realizarán los correspondientes análisis hematológicos y bioquímicos para valorar las funciones hepática, renal y hematológica, y se determinarán los marcadores tumorales (MMTT).

Cálculo de dosis

Una vez confirmada la posibilidad de utilizar las microesferas Y-90, habrá que realizar el cálculo dosimétrico para determinar la dosis óptima a administrar. Se recomienda que la dosis media absorbida por el tumor sea de, al menos, 120 Gy en caso de CHC y de 150 Gy si se trata de metástasis hepáticas, mientras que la exposición del parénquima hepático sano no debiera exceder los 70 Gy. Si inicialmente el paciente presentara una elevación de la bilirrubina, la dosis absorbida debería reducirse a 80-100 Gy, y en hígados cirróticos o que hubieran recibido QT previa, no se deberían superar los 50 Gy.

Este cálculo es diferente dependiendo del tipo de microesferas que se vayan a utilizar.

Para microesferas de resina el cálculo puede realizarse siguiendo tres modelos diferentes: el modelo empírico, el modelo de partición y el basado en el área de superficie corporal. El empírico recomienda una actividad de 3,0 GBq para tumores que afectan a más del 50% del parénquima hepático; 2,5 GBq si el tumor afecta al 25-50 % y de 2,0 GBq para tumores < 25 %. En cualquier caso, la dosis deberá ajustarse en cada paciente dependiendo de si existe shunt hepato-pulmonar y de su grado, de si el tumor es único o múltiple y de la proporción entre el tamaño tumoral y el hígado sano. Este método ha quedado superado por los otros dos.

El modelo de partición asume que la distribución de las microesferas no es uniforme y que para cada paciente existe una relación individual en la distribución intra y extratumoral. Se calcula la dosis absorbida a partir de la medición del volumen del tumor e hígado realizada con CT o RM. Con este método se buscan las dosis de radiación seguras para el hígado sano y el pulmón.

Cuando el factor limitante es la dosis absorbida por el hígado sano, se calculará la actividad a administrar de la siguiente manera:

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

Donde Dh = dosis absorbida límite para el hígado (Gy); TN = índice T/N; Mt = masa tumoral medida en el CT o RM; Mh = masa de hígado sano medida en CT o RM; SHP = porcentaje de shunt hepato-pulmonar.

Cuando el factor limitante es la dosis absorbida por el pulmón, se empleará la siguiente fórmula:

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

Donde D_p = dosis absorbida límite para el pulmón (Gy); M_p = masa del pulmón, que se asume que es de 1 kg; SHP = shunt hepato-pulmonar.

$SHP = (\text{contaje en pulmones} \times 100) / (\text{contaje en pulmones} + \text{contaje en hígado} + \text{contaje en estómago})$.

Se trata de un modelo dosimétrico directo y se considera el más apropiado, el que con mayor precisión estima la dosis absorbida en el hígado, pero también es el más complejo y sólo puede utilizarse cuando el tumor ocupa una parte concreta del hígado; por eso es más frecuente en casos de CHC, que suele ser una única masa tumoral, mientras que no es posible utilizarlo si hay múltiples metástasis hepáticas, si se afectan ambos lóbulos ni en los casos en que no sea posible determinar el volumen tumoral. Tampoco para metástasis es recomendable utilizar el método empírico pues parece que sobreestimaría las dosis en aquellos pacientes con carga de enfermedad inferior a 20 % del volumen total hepático⁷⁵, con lo que el riesgo de hepatitis post-radiación se incrementaría. Para estos casos se utilizará el siguiente modelo.

El modelo basado en el área de superficie corporal (BSA) ha sido el más utilizado cuando se administran microesferas de resina. Es el recomendado por el fabricante y por REBOC (Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium)⁷⁵. La dosis varía dependiendo de la superficie corporal y de la extensión del tumor dentro del hígado (calculado mediante CT), siguiendo esta fórmula:

$$\text{Actividad inyectada (GBq)} = (BSA - 0,2) + [V_{\text{tumor}} / (V_{\text{tumor}} + V_{\text{lóbulo hepático}})]$$
$$BSA(m^2) = 0,20247 \times [\text{altura (m)}]^{0,725} \times [\text{peso (kg)}]^{0,425}$$

Para las microesferas de vidrio, el cálculo de dosis se realiza asumiendo que la distribución de estas partículas es uniforme en todo el hígado y que para alcanzar una dosis absorbida por el hígado a tratar de 80-150 Gy, la cantidad de actividad requerida sería^{76,77}:

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

$$D \text{ (Gy)} = [\text{Actividad inyectada (GBq)} \times 50 \times (1 - LSF) (1 - R)] / M \text{ (kg)}$$

D = dosis absorbida deseada (en Gy); M = masa del tejido hepático a tratar (target) (en kg). La masa del tejido hepático a tratar se estima a partir del volumen calculado mediante la imagen del CT o de RM. Después, este volumen se multiplica por un factor de conversión de 1,03 g/cm³ para calcular la masa del target. R = actividad residual en el vial.

LSF (lung shunt fraction) es la fracción de actividad inyectada depositada en los pulmones se calcula dividiendo la media de contaje en pulmón por la suma de la media geométrica del contaje neto en pulmones e hígado.

En adelante, en este informe este método aparecerá denominado como Fórmula (1).

Inyección de las microesferas

El procedimiento de la infusión de las microesferas implica realizar una nueva angiografía mediante la cual se inserta un catéter percutáneo, vía arteria femoral, hasta la arteria hepática, asegurando que se coloca en el mismo lugar donde se había realizado la inyección anterior de los ^{99m}Tc-MAA. Una vez asegurada su colocación, se procederá a la inyección de las microesferas. Se realizará una infusión intra-arterial

lenta a baja presión, a una velocidad de no más de 5 ml por minuto para evitar el reflujo hacia la arteria hepática y otros órganos, bajo condiciones estrictas de asepsia y bajo control fluoroscópico. En total, suele tener una duración de 20-60 minutos. Al finalizar, se extrae el catéter y se cierra la arteria. Es preciso que el paciente, como tras cualquier otra arteriografía, permanezca tumbado entre 2-4 horas. En caso de que el paciente tenga insertado un catéter en la arteria hepática (por ejemplo, porque esté recibiendo QT intra-arterial), se utilizará un conector a este catéter. Sin embargo, esta segunda opción conlleva más riesgos que la vía femoral, que permite un control completo del lugar exacto en que se implanta el catéter.

La estrategia terapéutica de inyección de las microesferas dependerá del número de lesiones tumorales existentes, de su localización y tamaño, de modo que la administración de las microesferas se realizará a todo el hígado (whole-liver approach), bilobar, a un solo lóbulo (administración lobar), incluso una segmentaria o suprasedgmentaria, si esto fuera suficiente para tratar el tumor y así respetar el tejido sano el máximo posible⁶⁶. Si es necesario tratar ambos lóbulos hepáticos, se realizará una RE selectiva distanciando las dos intervenciones secuenciales de 30 a 45 días (para otros autores, de 30-60 días). Por otro lado, dependiendo de la respuesta obtenida es posible repetir el tratamiento con RE-Y90; en estos casos se separarán unos 90 días una intervención de otra⁷⁵.

Muchos centros administran una dosis de angiotensina-II durante unos minutos, inmediatamente antes de inyectar las microesferas porque se ha comprobado que la angiotensina produce un efecto vasoconstrictor sobre las arterias que irrigan al tejido normal pero no sobre los vasos que irrigan al tumor de modo que se incrementaría el flujo y la llegada de las microesferas a la microvascularización tumoral⁷⁸. Recientemente se ha publicado una RS⁷⁹ sobre el efecto de la angiotensina-II en pacientes con lesiones hepáticas primarias o metastásicas, que confirmó el incremento sustancial en el ratio T/N después de la infusión de angiotensina-II en la arteria hepática. Por este mismo motivo, se recomienda suspender el tratamiento con ciertos quimioterápicos y antiangiogénicos, como el bevacizumab, al menos 8 semanas antes de la RE-Y90.

Se recomienda que no transcurran más de 2-3 semanas desde la planificación del tratamiento y la inyección de las microesferas, sobre todo si se ha realizado embolización profiláctica arterial para evitar que se revascularicen.

Después de administrar el tratamiento se realizará otra gammagrafía planar o tomográfica a partir de la radiación de frenado, o imagen de *Bremsstrahlung*, para comprobar la distribución de las radioesferas de Y-90. Si en las primeras horas se detectara la presencia de estas microesferas en el área gastrointestinal, se aconsejaría iniciar tratamiento profiláctico con inhibidores de la bomba de protones así como realizar un seguimiento más estrecho del paciente. En algunos centros, se utiliza la PET-FDG pues se ha comprobado que el Y-90 emite un par electrón-positrón que permite la detección por PET con imágenes de mejor calidad que la gammagrafía de *Bremsstrahlung*.

El paciente podrá abandonar el hospital cuando la dosis equivalente efectiva de la radiación de *Bremsstrahlung* sea inferior a 5 mSv. Dada la escasa penetrancia del Y-90 no es necesario tomar medidas especiales de seguridad ni aislamiento, sólo evitar el contacto con niños y mujeres embarazadas en los siguientes 3 a 7 días.

En la gran mayoría de los casos, el paciente no requiere ingreso hospitalario. Sólo algunos centros, por protocolo, se pautan ingresos de 24 o 48 horas. En los últimos años, algunos autores⁸⁰ han llevado a cabo todo el proceso (desde la angiografía, la evaluación del shunt pulmonar y el tratamiento con las microesferas) en el mismo día y de manera ambulatoria, con buenos resultados y minimizando costes.

Situación de autorización y uso de la RE-Y90

La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU aprobó el uso de las microesferas de vidrio (TheraSphere[®]) en diciembre de 1999 para el tratamiento del CHC irresecable o como tratamiento neoadyuvante a la cirugía o al trasplante, y en 2007 ampliaron su uso a pacientes con CHC con trombosis de la porta en los que está contraindicada la realización de la mayoría de los procedimientos terapéuticos embólicos mientras que TheraSphere[®] se ofrece como una alternativa segura^{81,82}. La FDA lo aprobó bajo una HDE (Humanitarian Device Exemption: está demostrada su seguridad y probable beneficio clínico pero la efectividad en distintas indicaciones no está establecida). En EEUU existen más de 200 centros donde se utiliza la RE.

En la Unión Europea y en Canadá, TheraSphere[®] se utiliza para el tratamiento de tumores hepáticos en pacientes en los que, entre otras circunstancias, se haya podido colocar de forma adecuada el catéter en la arteria hepática. También están disponibles en otros países como Turquía, Egipto, Arabia Saudí, India, Kuwait y Sudáfrica.

Las microesferas de resina (SIR-Spheres[®]) fueron autorizadas por la FDA en marzo de 2002 únicamente para el tratamiento de metástasis hepáticas irresecables de CCR junto con QT adyuvante intrahepática con floxuridina. Otra indicación autorizada de las SIR-Spheres[®], en casos excepcionales, es la terapia neoadyuvante a cirugía o a trasplante en pacientes con CHC no operable. Fuera de EE.UU. se emplean casi exclusivamente las microesferas de resina, y su uso está aprobado para el tratamiento de tumores hepáticos no operables en la Unión Europea (Marca CE), Australia, Argentina (ANMAT), Brasil y varios países de Asia, así como Turquía, India y Singapur. El producto también se suministra para este mismo uso a otros países como Hong Kong, Israel, y Nueva Zelanda.

En España, esta tecnología terapéutica comenzó a utilizarse en el año 2003, en la Clínica Universidad de Navarra. Actualmente, otros centros también aplican este procedimiento; entre ellos, el hospital universitario Lozano Blesa de Zaragoza; La Paz, Gregorio Marañón y Puerta de Hierro, en Madrid; La Fé, en Valencia; y El Clínico, en Barcelona. Hasta la fecha, la RE-Y90 no aparece como tal procedimiento en la Cartera de Servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.

II. OBJETIVO

El objetivo de este informe es estudiar la efectividad terapéutica y la seguridad de la radioembolización con Itrio-90 de tumores hepáticos, tanto de tumores primarios (carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma intrahepático) como de metástasis de diferentes neoplasias, bien administrada como monoterapia o combinada con otros tratamientos locales o sistémicos. Se analizará la evidencia científica existente con el fin de evaluar las estrategias terapéuticas y las potenciales aplicaciones de esta tecnología en la práctica clínica.

Se comparará la efectividad terapéutica y seguridad de la RE-Y90 (sola o combinada con otros tratamientos) frente a los procedimientos o medicamentos aceptados hoy día como tratamiento estándar de estos tumores, según el tipo y el estadio tumoral.

Como objetivos secundarios, localizar y resumir la investigación en forma de ensayos clínicos que se están desarrollando en el momento actual y detectar posibles preguntas de investigación, aún sin resolver, para su inclusión en futuros estudios.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura científica con el fin de analizar y sintetizar la evidencia actual disponible sobre la efectividad terapéutica y seguridad de la radioembolización de tumores hepáticos, primarios o secundarios, utilizando microesferas marcadas con Itrio-90.

III.1. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La búsqueda incluyó artículos originales publicados hasta noviembre de 2015. Se limitó la búsqueda de estudios publicados a partir de enero de 1999 y a las publicaciones en los siguientes idiomas: inglés, francés, italiano y español. También se buscaron ensayos clínicos que estuvieran en marcha con el fin de disponer de información sobre la investigación que se está realizando en este campo.

III.1.1. Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed y EMBASE), en EMBASE y en PubHealth. También se escrutaron las bases de datos electrónicas de fuentes secundarias como la Cochrane Database of Systematic Reviews y las bases de datos del Center for Review and Dissemination (CRD), que incluyen DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS-EED (National Health Service-Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment Database). Se buscó literatura gris siguiendo las recomendaciones de la CADTH (Canadian Agency for Technologies in Health)⁸³ que incluye los sitios web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) de diferentes países, INAHTA (<http://www.inahta.net/>), el portal de la Red de Agencias y Unidades de ETS en España (<http://www.redets.msssi.gob.es/>) y la base de datos de EuroScan (www.euroscan.org). Además, se exploraron los sitios web de la FDA de EE.UU. y de la European Medicines Agency (EMA). La búsqueda también incluyó las webs de los principales proveedores de las microesferas, tanto SIRTeX Medical LTD (<http://www.sirtex.com/>) como MDS Nordion Inc (<http://www.nordion.com/therasphere>), y las de algunas Sociedades Científicas o Asociaciones Médicas relacionadas con el tema en estudio: EASL (<http://www.easl.eu/>), AASLD (<http://www.aasld.org/Pages/Default.aspx>), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), Sociedad Española de Radiología (SERAM), Sociedad Española de Radiología Médica Vasculare Intervencionista (SERVEI), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), American College of Radiation Oncology, American Brachytherapy, Society of Nuclear Medicine, European Nuclear of Nuclear Medicine, Society of Interventional Radiologists, European Society for Medical Oncology (<http://www.esmo.org/Guidelines>).

Por último, se realizó una búsqueda manual a partir de las listas de referencia de las revisiones y los estudios primarios identificados, y de las tablas de contenido de las principales revistas relacionadas con la materia, con el fin de localizar otros

artículos que también cumplieran los criterios de inclusión y que no hubieran sido recuperados en las búsquedas mencionadas.

Para identificar los ensayos clínicos en marcha, se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos de ensayos clínicos: ClinicalTrials.gov, del National Institute of Health, Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com>), ClinicalStudyResults.org (www.clinicalstudyresults.org), EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), IFPMA Clinical Trials Portal (<http://clinicaltrials.ifpma.org>), ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>), UMIN-CTR Clinical Trials (<http://www.umin.ac.jp/ctr/>) y Cochrane Central Register of Controlled Trials.

No se contactó con los autores de los artículos encontrados ni con la industria relacionada con esta tecnología.

III.1.2. Estrategias de búsqueda

Las diferentes estrategias de búsqueda fueron diseñadas, adaptadas a cada fuente de información y ejecutadas por el equipo investigador en colaboración con un documentalista experto en esta metodología (AFR). Estas estrategias de búsqueda incluyeron palabras clave, palabras del lenguaje libre y vocabulario controlado (tesauro MeSH en MEDLINE y emtree en EMBASE), y se combinaron los términos elegidos mediante distintos operadores booleanos y de truncamiento. Se presentan de forma detallada en el [Anexo I](#).

III.1.3. Gestión de referencias

Los resultados de las búsquedas se volcaron al programa de gestión de referencias bibliográficas Reference Manager v.12.

III.2. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

III.2.1. Proceso de selección de los estudios

Los resultados de las búsquedas electrónica y manual fueron sometidos a un proceso de selección en dos etapas. Un primer cribado de los estudios fue realizado por las dos investigadoras (CAB y RCA), de forma independiente, a través de la lectura del título y resumen. Aquellas referencias que no se referían claramente al tema en estudio, fueron excluidas. Los demás registros fueron revisados para determinar si se ajustaban o no a los criterios de inclusión y exclusión determinados *a priori* respecto al diseño del estudio, población e intervención. Se recuperaron a texto completo todos aquellos estudios seleccionados en esta primera etapa y aquellos otros inicialmente dudosos de ser o no seleccionados, de modo que la lectura del artículo completo y no sólo del *abstract*, facilitara la decisión sobre ser o no incluido en esta revisión. Las discrepancias respecto a la inclusión o exclusión de un estudio se resolvieron por acuerdo tras su discusión.

Para este proceso de selección no se ocultó la identidad de los autores, ni la institución o instituciones donde se realizaron los estudios, ni las revistas en que habían sido publicados.

III.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Previo al proceso de selección se establecieron los criterios de inclusión y exclusión siguiendo la estructura de la pregunta PICOTS: Población, Intervención, Control, resultados (*Outcomes*), Tiempo de seguimiento, entorno (*Settings*).

Estos criterios de inclusión y de exclusión se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Criterios de inclusión

Criterios de inclusión de los estudios	
Tipo de publicación.	Artículos originales (no resúmenes) en español, inglés, francés o italiano, publicados en revistas con revisión por pares y después del año 1999.
Tipo de diseño.	Ensayos clínicos controlados y randomizados. Estudios de cohortes que compararan la RE-Y90 con otros tratamientos. Estudios de cohortes observacionales, no comparativos, prospectivos o retrospectivos, con un número mínimo de 20 pacientes.
Participantes.	Adultos de ambos sexos con tumor hepático primario o metastásico confirmado histológicamente o por pruebas de diagnóstico por imagen, que no sean resecables ni candidatos a otros tratamientos, y con un seguimiento mínimo de 3 meses después de recibir la RE-Y90.
Intervención.	Radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90, utilizando microesferas de resina o de vidrio, bien como terapia de rescate o como tratamiento de primera línea, y administrada sola o en combinación con otros tratamientos.
Comparador.	Cualquier otro procedimiento terapéutico loco-regional (RFA, cTACE, DEB-TACE, TAE o HAC) o tratamientos sistémicos como QT sistémica o sorafenib.
Resultados.	Respuesta tumoral. Supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tiempo hasta la progresión, tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática. Recurrencia tumoral. Conversión a tumor candidato a resección, RFA o trasplante. Efectos adversos, toxicidad, complicaciones. Mortalidad. Mortalidad relacionada con la RE-Y90. Calidad de vida.

Tabla 2. Criterios de exclusión y de no inclusión

Criterios de exclusión/no inclusión
<i>Abstracts</i> de congresos, <i>preliminary reports</i> , editoriales, cartas al editor, comentarios, <i>case reports</i> , revisiones narrativas o sistemáticas, meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica.
Artículos duplicados o aquellos cuyos pacientes y resultados estuvieran incluidos en artículos posteriores.
RE con otros isótopos.
Trabajos que incluyeran otras indicaciones clínicas que no sean el tratamiento del CHC, el CCIH o metástasis hepáticas de otros tumores primarios.
Artículos que no contengan resultados sobre efectividad terapéutica o seguridad de la RE-Y90. O si no es posible separar resultados de la RE para cada tipo de tumor.
Artículos con un porcentaje de pérdida de pacientes en el seguimiento de más del 20 %.
Estudios que contemplaran únicamente aspectos técnicos de la radioembolización con Itrio-90, como los relacionados con la producción de las microesferas, con la dosimetría, o sólo relativos a los procedimientos de imagen previos o posteriores a la RE.
Estudios en animales. Investigación básica.

III.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA. RIESGO DE SESGO

El análisis de la calidad metodológica y posible riesgo de sesgo de los estudios controlados y randomizados que finalmente fueron incluidos en esta revisión se evaluó de manera independiente por las dos investigadoras (CAB y RCA). Los desacuerdos se resolvieron por consenso y en caso de desacuerdo, con la participación de un tercer investigador (ASS). Se evaluó la calidad de este tipo de estudios utilizando la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, en su Manual de revisiones sistemáticas de intervenciones (versión 5.1.0)⁸⁴.

El riesgo de sesgo (*risk of bias*, RoB) de cada estudio se recogió en una tabla y cada ítem se valoró como de riesgo bajo, riesgo alto o incierto, según el juicio de los revisores. Además, se representó de manera gráfica en el denominado gráfico del riesgo de sesgo (Gráfico de calidad metodológica) donde se recogió el juicio de los revisores sobre cada ítem de calidad metodológica presentados como porcentaje de riesgo del total de los estudios incluidos. En otro gráfico se representó un Resumen del riesgo de sesgo (Resumen de la calidad metodológica) donde se muestra el juicio de los revisores sobre cada uno de los ítems de calidad metodológica para cada estudio incluido, representado por los signos más, menos o interrogación, según si el riesgo era alto, bajo o incierto.

III.4. EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ARTÍCULOS

Para el análisis de los artículos definitivamente incluidos en esta revisión se diseñó un formulario de recogida de datos que aparece en el [Anexo II](#).

La extracción de datos se realizó, para cada estudio, de forma independiente por las dos investigadoras (CAB y RCA) y se extrajeron los siguientes datos y medidas de resultado:

- a. Características del estudio: primer autor, año de publicación, país donde se realizó el estudio, periodo de estudio, si se realizó en un único centro o si fue

- multicéntrico, diseño del estudio, fuente de financiación, tipo de análisis (análisis por intención de tratar o no), si se recogieron posibles pérdidas de pacientes (abandonos o exclusión) y su motivo.
- b. Características de los pacientes: número de pacientes de cada estudio y en el caso de estudios comparativos, el número incluido en cada grupo de tratamiento, edad, sexo, fechas de reclutamiento de los pacientes, si se hizo o no una selección de pacientes consecutivos, estado funcional (ECOG, WHO o Karnofsky).
- c. Características de la enfermedad: tipo de tumor (primario o secundario), tipo histológico, estadio tumoral, localización en el hígado (segmentario, unilobar, bilobar), número de tumores, porcentaje de afectación hepática, presencia o ausencia de invasión macroscópica vascular, presencia o ausencia de enfermedad extrahepática, presencia o ausencia de TVP, cirrosis (Child-Pugh, puntuación MELD-*model for end-stage-liver disease*), estadio según la clasificación UNOS (United Network Organ Sharing para lista pacientes con CHC candidatos a trasplante hepático), TNM (Tumor-Node-Metastasis), si es CHC, su clasificación según la BCLC.
- d. En relación al tratamiento de RE-Y90: tipo de microesferas (resina o vidrio), número de sesiones, tipo de infusión (lobar, segmentaria), actividad administrada (GBq), dosis (Gy), intención del tratamiento (primera línea o de rescate), si se ingresó al paciente para la administración de la RE o si el tratamiento fue ambulatorio.
- Otros tratamientos (anteriores, concomitantes o posteriores a la RE-Y90): tipo de tratamientos, dosis, número de sesiones.
 - En los estudios comparativos, se recogió el tipo de tratamiento administrado: terapias intra-arteriales loco-regionales (RFA, cTACE, DEB-TACE, HAC) o tratamientos sistémicos (quimioterápicos administrados, sorafenib, agentes biológicos); también las dosis, número de sesiones requeridas, días de ingreso hospitalario.
 - Pruebas de diagnóstico por imagen realizadas antes de la RE (gammagrafía planar o SPECT con ^{99m}Tc-MMA, CT, RM y/o PET) para diagnosticar el tumor y/o planificar la RE-Y90, y las utilizadas posteriormente para el seguimiento de los pacientes y la valoración de la respuesta tumoral.
 - Cifras de los MMTT antes y después de la RE-Y90 utilizados para el diagnóstico y para valorar la respuesta tumoral, como AFP (alfafetoproteína) para el CHC, CEA (antígeno carcinoembrionario) para metástasis de CCR, y cromogranina y serotonina para metástasis de tumores neuroendocrinos.
- e. Medidas de resultados: se analizaron las siguientes variables:
- Respuesta tumoral: clasificada como respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y progresión de la enfermedad (PE). Además se cuantifica la «respuesta objetiva» (suma de RC y RP), y el «control de la enfermedad» (suma de RC, RP y EE).
- Existen diversos criterios para valorar la respuesta (ver [Anexo III](#)):
- Criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO) basados en el cambio de tamaño de las lesiones⁸⁵.
 - Criterios de la EASL, que tiene en cuenta la necrosis ocasionada por el tratamiento⁸⁶.

- Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)^{87,88}.
 - Criterios mRECIST (modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) que incorporan el concepto de tumor viable y de captación tumoral durante la fase arterial en pruebas de imagen con contraste⁸⁹.
 - Criterios PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumours), que incluyen la respuesta funcional o metabólica que ofrece la PET⁹⁰.
- Tiempo de seguimiento de los pacientes.
 - Tasa de recurrencia local y/o a distancia.
 - Supervivencia: supervivencia global (intervalo de tiempo entre el tratamiento y la muerte del paciente por cualquier causa o hasta la fecha del último seguimiento), supervivencia a diferentes momentos temporales. Supervivencia libre de enfermedad (DFS, *disease-free survival*). Supervivencia libre de eventos (EFS).
 - Tiempo hasta la progresión (TTP) definido como el tiempo transcurrido entre el tratamiento hasta que se confirma la progresión por imagen. Supervivencia libre de progresión (PFS, *progression-free survival*).
 - Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática (TTLP).
 - Mortalidad. Mortalidad global: tiempo transcurrido desde la RE, causas. Mortalidad relacionada directamente con la RE. Disminución del riesgo (*hazard ratio*) de muerte.
 - Medidas de calidad de vida: se recogieron el tipo de cuestionario utilizado en los artículos incluidos y los resultados.
 - Eventos adversos (EA), toxicidad y complicaciones relacionadas con la RE-Y90. Se elaboró una tabla de recogida de las principales complicaciones asociadas a la RE-Y90, número de eventos y gravedad, y los criterios utilizados para su clasificación.
- En función del tipo de EA, se consideraron tres grandes grupos: los clínicos, los de laboratorio relacionados con toxicidad hepática y los de laboratorio relacionados con toxicidad hematológica. Los EA clínicos relacionados con el tratamiento de RE y/o de otros tratamientos se agruparon en gastrointestinales, pulmonares, síndrome constitucional, síndrome post-embolización (náuseas, vómitos, fiebre, fatiga y dolor abdominal), síndrome mano-pie, los ocasionados directamente por la radiación del Itrio-90 (úlceras gastro-intestinal, gastritis post-radiación, neumonitis post-radiación, la enfermedad hepática inducida por radiación (REILD), colecistitis post-radiación) y otros (renales, infecciosos, cardíacos).
- Datos económicos: para esta revisión no se extrajeron datos económicos de los estudios primarios.

III.5. ANÁLISIS DE DATOS Y SÍNTESIS DE RESULTADOS: ANÁLISIS CUALITATIVO Y META-ANÁLISIS

Los principales datos y resultados de los estudios se presentan en las correspondientes tablas de evidencia. Para todos los artículos se realizó un análisis cualitativo y síntesis narrativa de los resultados.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo el cual consistió, para las variables cuantitativas, en el cálculo de la media y su desviación estándar y, para las cualitativas, en porcentajes.

Se evaluó la supervivencia de los pacientes en distintos momentos temporales (6, 12, 18, 24, 30, 36 y 60 meses) a través del cálculo de porcentajes. Además, se determinó el tiempo mediano de supervivencia global, de TTP y de TTLP.

Para aquellos estudios comparativos con suficientes datos se procedió a realizar un análisis cuantitativo o meta-análisis con el fin de obtener un estimador global único de respuesta tumoral y de supervivencia de los pacientes tras tratamiento y comparar la efectividad de la RE-Y90 frente al tratamiento estándar. El meta-análisis se realizó utilizando el comando meta del programa estadístico STATA (versión 12, Stata Corp LP, College Station, TX, USA).

Las medidas de efecto del tratamiento para variables dicotómicas se expresaron como Riesgo Relativo (RR) con sus IC 95 %. Para cada MA se analizó la presencia de heterogeneidad entre estudios, utilizando el test Chi^2 y el estadístico I^2 de inconsistencia, además de valorar de forma visual (o cualitativa) los forest plots de los RR. El estadístico I^2 describe el porcentaje de variabilidad en el estimador de efecto que es debido a la heterogeneidad y no al error aleatorio. Se considera que existe heterogeneidad si $I^2 > 40\%$. En estos casos, se utilizará el modelo de efectos aleatorios para obtener el estimador agregado, que asume que los efectos observados estiman efectos diferentes de intervención. En caso de que se descartara heterogeneidad, se utilizaría el modelo de efectos fijos, que estima un mismo y «verdadero» efecto de intervención. Los pesos que se utilizan en los dos modelos son diferentes: en el MEA todos los estudios tienen el mismo peso, mientras que en el MEF cada estudio es ponderado de acuerdo al número de pacientes que se incluyen. Si I^2 es $\geq 75\%$ indicaría que existe una gran heterogeneidad y en estos casos sería posible no realizar la agregación de los resultados en un estimador único. Para todos los análisis se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Se realizó el meta-análisis para la respuesta tumoral, considerando la variable control de enfermedad (RC+RP+EE). Se realizaron varios meta-análisis agrupando los artículos por tipo de tumor, por tipo de microesferas (resina vs vidrio), tipo de quimioterapia (intra-arterial o QT sistémica), según la intención del tratamiento (primera línea o rescate) y según si el criterio para medir la respuesta tumoral al tratamiento se basaba en el tamaño tumoral (WHO y RECIST) o en la necrosis ocasionada en el tumor (mRECIST y EASL). Este análisis de subgrupos permitió explorar diferencias entre dichos grupos que pudieran justificar la heterogeneidad encontrada.

La supervivencia agregada se estimó combinando los resultados de los diferentes estudios individuales mediante la diferencia ponderada de medias, ponderando por el inverso de la varianza, y aplicando el modelo de efectos aleatorios. Esta supervivencia agregada se refiere sólo a los estudios en pacientes con CHC porque fueron los únicos que proporcionaron los datos necesarios para llevar a cabo este meta-análisis.

La heterogeneidad se pudo estudiar, también, a través del gráfico de L'Abbé, que muestra cada estudio como círculos, situándolos a un lado u otro de la diagonal en función de si el resultado es a favor de un tratamiento u otro. A mayor heterogeneidad, los estudios aparecerán en este gráfico más dispersos y alejados de dicha diagonal.

El sesgo de publicación se exploró de forma gráfica utilizando los *funnel plots* o gráficos en embudo donde se representa el log de los RR frente al error estándar del log RR (como medida de precisión de los RR).

No se realizó análisis de sensibilidad según algunas características metodológicas como el diseño del estudio o la presencia o no de sesgos.

IV. RESULTADOS

IV.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

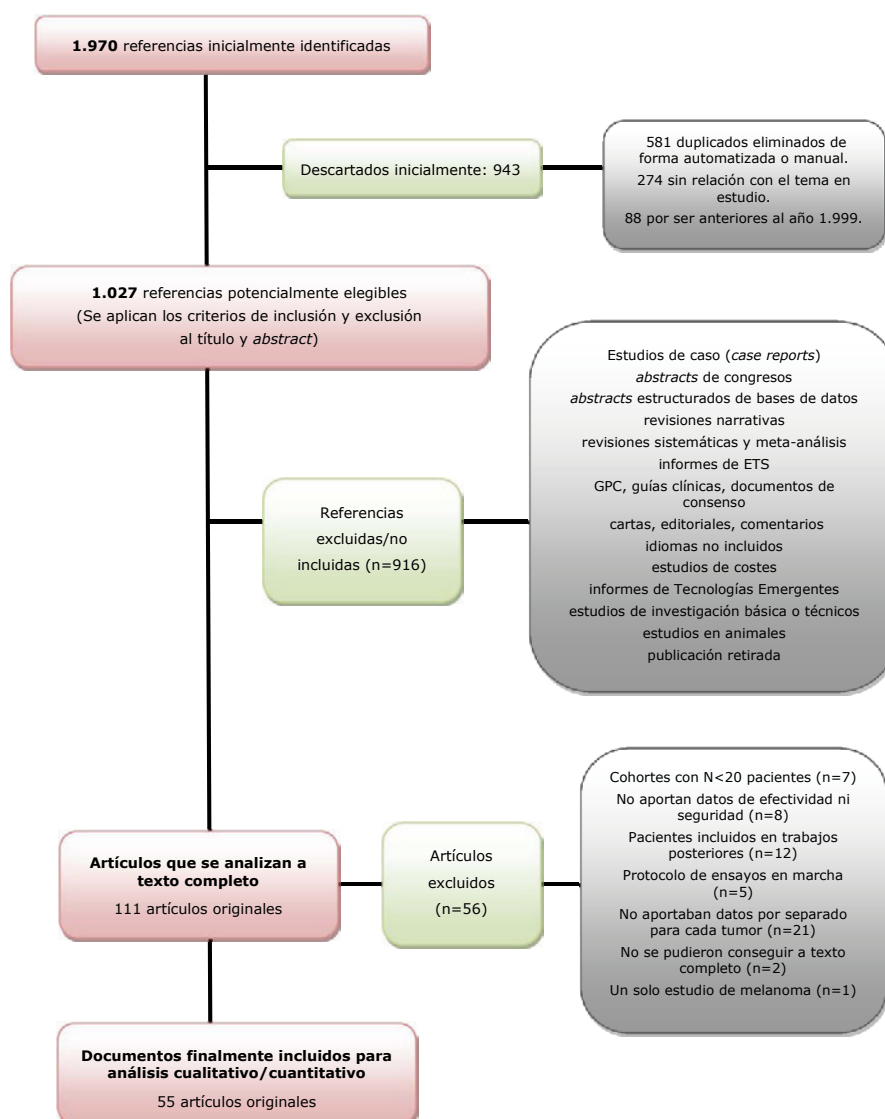
La búsqueda electrónica en las bases de datos permitió localizar referencias de 1.746 publicaciones, de las cuales se descartaron 764 mediante el gestor bibliográfico y de forma manual por estar duplicadas o porque tras la lectura del título se comprobó la falta de relación con el tema de estudio y 88 por ser anteriores a la fecha límite establecida para su inclusión, quedando un total de 894 referencias. Una posterior actualización de la búsqueda permitió localizar otras 224 referencias pero, después de eliminar 91 por estar duplicadas o no relacionadas con la temática de esta revisión, este número de registros quedó reducido a 133, que sumados a las anteriores 894 daba una cifra de 1.027 referencias potencialmente elegibles. La lectura del título y/o del *abstract* de estas referencias, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, permitió descartar 916 y seleccionar 111, que se recuperaron a texto completo. La lectura del artículo completo llevó a excluir 56 artículos y, finalmente, otros 55 artículos quedaron incluidos.

El proceso global de selección de estudios llevado a cabo en esta revisión se muestra en la [figura 2](#).

Las referencias bibliográficas de los artículos excluidos y el motivo de su exclusión se recogen en la [tabla del Anexo IV](#).

El número de referencias recuperadas en las bases de datos de ensayos clínicos ascendió a 54.

Figura 2. Proceso de selección de los estudios



IV.2. ARTÍCULOS INCLUIDOS. EXTRACCIÓN DE DATOS

Se incluyó un total de 55 publicaciones originales, de las cuales 24 incluían pacientes con CHC; 3 artículos se referían a pacientes con CCIH; en 15 se investigó la utilidad de la RE para tratamiento de metástasis hepáticas de CCR; 7 artículos referidos a metástasis de NETs y 6, a metástasis de cáncer de mama.

Estos artículos se clasificaron en dos grandes grupos para su análisis en función de su diseño y según el tipo de tumor primario. Trece eran comparativos con datos de efectividad y seguridad de la RE frente al tratamiento estándar: 9⁹¹⁻⁹⁹ se referían a CHC, 3^{78,100,101} a metástasis de CCR y 1 artículo¹⁰² a metástasis de NETs. Los restantes 42 estudios eran cohortes no comparativas: 15¹⁰³⁻¹¹⁷ estudiaron la RE en pacientes con CHC, en 3¹¹⁸⁻¹²⁰ el tumor era el CCIH, 12¹²¹⁻¹³² tenían metástasis hepáticas de CCR, 6^{64,133-137} metástasis de mama y otros 6¹³⁸⁻¹⁴³ de NETs.

Se elaboraron varias tablas para la extracción de los principales datos de cada estudio incluido en esta revisión, separando los artículos por tipo de diseño del

estudio y por tipo de tumor primario, hepático o metastásico. Para cada artículo se extrajeron los datos recogidos en el formulario del **Anexo II** y se tabularon los resultados en dos tipos de tablas: una tabla (a) con los principales datos del artículo, las características de los pacientes y de los tratamientos recibidos, tanto de la RE como de otros posibles tratamientos. En una segunda tabla (b) se recogieron las medidas de resultados referentes a la efectividad terapéutica (respuesta tumoral, cambio a otro estadio tumoral, supervivencia, TTP, TTLP, mortalidad), además de los resultados de calidad de vida y de seguridad. Estas tablas (**tablas 12 a 19**) se recogen en el **Anexo V**.

IV.3. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En la **tabla 3** se detalla el análisis del riesgo de sesgo de los estudios comparativos, controlados y randomizados incluidos en esta revisión. En la **figura 3** se representa el riesgo de sesgo de cada ítem de calidad metodológica presentados como porcentaje de riesgo del total en estos estudios clínicos randomizados, a juicio de los revisores. En la **figura 4** se representa el riesgo de sesgo de cada ítem para cada estudio clínico randomizado, a juicio de los revisores. El signo + indica que se cumple adecuadamente ese ítem y, por tanto, que hay bajo riesgo de sesgo; el – indica que no se cumple ese ítem y, por tanto, alto riesgo de sesgo; y el signo ? que el cumplimiento del ítem resulta incierto.

Tabla 3. Calidad de los estudios comparativos randomizados incluidos en esta revisión. Riesgo de sesgo (Herramienta Cochrane)

Autor, Año.	Generación de la secuencia de asignación	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los pacientes y del personal que administra el tratamiento	Cegamiento de los evaluadores en la valoración de resultados	Datos de resultados incompletos	Análisis por intención de tratar	Notificación selectiva de los resultados	Fuente de financiación	Otros sesgos
Kolligs y cols⁹², 2015.	Incierto. No se especifica la generación de la secuencia.	Bajo. Se utilizaron sobres cerrados consecutivos que contenían el resultado de la randomización.	Alto. No hay cegamiento.	Incierto. No se describe.	Incierto. No hay suficiente información para saber si se perdieron datos.	Bajo. Sí.	Alto. Varios resultados no se reportaron.	Bajo. Sí se especifica.	Incierto.
Ricke y cols⁹³, 2015.	Incierto. No se especifica la generación de la secuencia.	Incierto. No se describe el método utilizado para ocultar la asignación.	Alto. No hay cegamiento, es un estudio open-label.	Incierto. No se describe.	Incierto.	Incierto. No se menciona.	Alto. No se dan datos de varias mediciones.	Bajo. Sí se menciona.	Incierto.
Hendilisz y cols¹⁰⁰, 2010.	Bajo. Randomización utilizando la técnica de minimización y utilizando la institución y tipo de progresión como factores de estratificación.	Incierto. No se menciona.	Alto. No hay cegamiento, es un estudio open-label.	Incierto. No se menciona.	Bajo. Sí se mencionan y explican las pérdidas.	Bajo. Sí.	Bajo. Adecuada.	Bajo. Sí se menciona.	Bajo. Los dos grupos de características similares, comparables.

Autor, Año.	Generación de la secuencia de asignación	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los pacientes y del personal que administra el tratamiento	Cegamiento de los evaluadores en la valoración de resultados	Datos de resultados incompletos	Análisis por intención de tratar	Notificación selectiva de los resultados	Fuente de financiación	Otros sesgos
Van Hazel y cols⁸, 2004	Bajo. Randomización independiente, realizada por otro centro, utilizando un programa informático.	Bajo. Sí, adecuada.	Incierto. No se menciona.	Bajo. Valoración de la respuesta mediante CT de forma independiente por una persona no relacionada con el ensayo y ciega al grupo de tratamiento al que se asignaron los pacientes.	Bajo. Los pacientes perdidos en el seguimiento o que fallecieron antes del mismo se trataron como si hubieran sufrido una progresión hepática de la enfermedad.	Bajo. Sí.	Bajo. Dos pacientes del grupo de QT no pudieron ser tratados según protocolo. Todos los del grupo de RE + QT recibieron el tratamiento.	Incierto. No se menciona.	Bajo. Los dos grupos de características similares, comparables.
Gray y cols¹⁰¹, 2001	Bajo. Randomización por un investigador independiente.	Bajo. Se menciona el uso de sobre oscuro.	Bajo. Sí, la randomización se hizo después de colocar el catéter en la porta. Monitorización independiente antes del análisis e interpretación.	Bajo. Se realiza valoración de la respuesta mediante CT de forma independiente y ciega por dos médicos no relacionados con el ensayo.	Bajo. Después de la randomización, 4 pacientes se excluyeron por tener el tumor primario diseminado. Se realizó análisis incluyendo y excluyendo a estos pacientes y se vio que los resultados no se modificaban al excluirlas. De 36 pacientes en grupo RE + HAC, uno falleció antes de recibir la RE.	Bajo. Sí	Alto. No.	Incierto. No se menciona.	Incierto. Los dos grupos de características similares, comparables salvo que en el grupo control había un mayor número de pacientes con enfermedad extra-hepática.

Figura 3. Gráfico de calidad metodológica

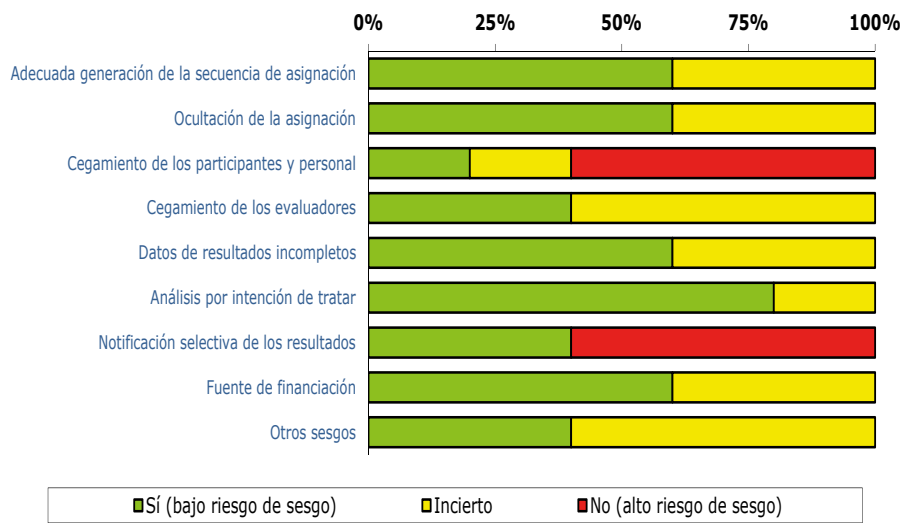
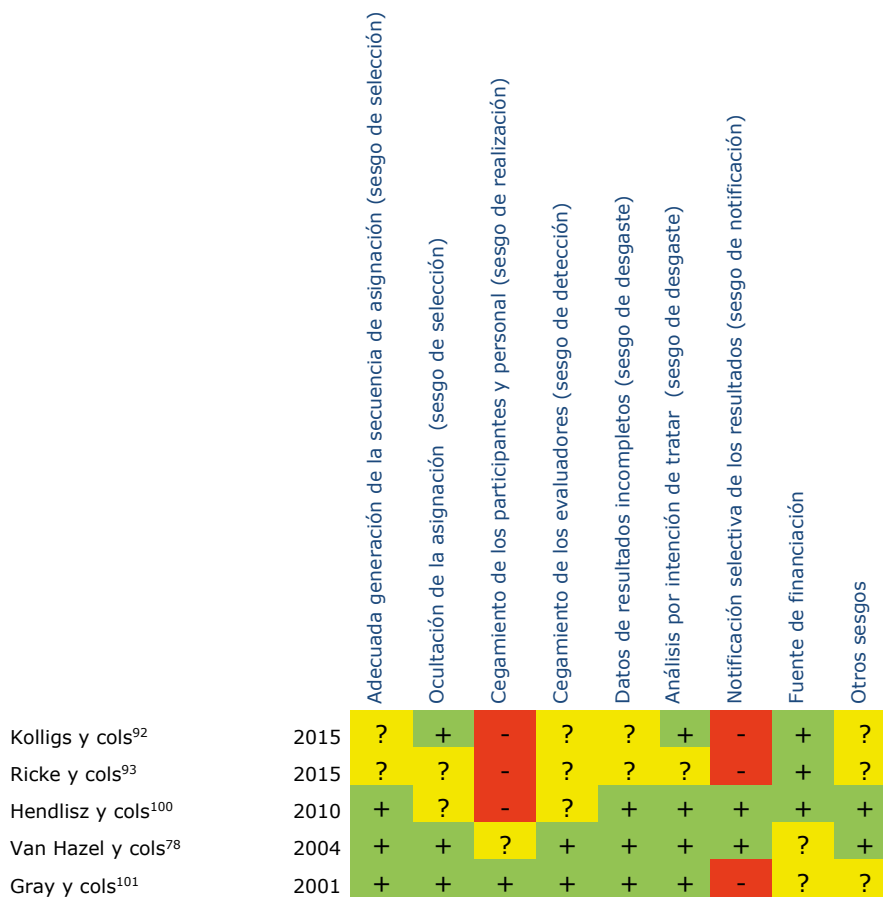


Figura 4. Resumen del riesgo de sesgo



IV.4. ESTUDIOS COMPARATIVOS. RESULTADOS DEL ANÁLISIS CUALITATIVO Y CUANTITATIVO. TABLAS DE EVIDENCIA.

Análisis cualitativo

En esta revisión se incluyeron 13 estudios comparativos en los que analizaba la efectividad y seguridad de la RE-Y90, sola o en combinación con otros tratamientos locales o sistémicos, frente al tratamiento estándar según el tipo de tumor y el estadio tumoral. Estos trabajos se publicaron entre 2001 y 2015. La [tabla 4](#) recoge las características principales de estos trabajos.

Nueve⁹¹⁻⁹⁹ artículos comparaban estos tratamientos en pacientes con CHC; 3^{78,100,101} en pacientes con metástasis hepáticas de CCR y 1¹⁰² en metástasis de NETs. En el [Anexo V](#) se presentan las [tablas 12-14](#) de extracción de datos y de los principales resultados de cada uno de estos artículos. Los tres^{78,100,101} estudios de pacientes con metástasis de CCR y dos^{92,93} de los que trataban de la RE-Y90 en CHC eran estudios controlados y aleatorizados, mientras que el resto (7 artículos sobre CHC y el artículo que incluía pacientes con NETs) eran cohortes comparativas no-randomizadas. En 8 artículos se comparaba la efectividad y seguridad de la RE-Y90 frente a TACE, en 1 frente a HAC, en 2 frente a QT sistémica y en otros 2 artículos frente a sorafenib.

En total, se incluyeron 1.777 pacientes, de los cuales el 32,5% fueron tratados con RE-Y90 y el 67,5 % recibieron los tratamientos habituales, locales o sistémicos. La respuesta tumoral a los diferentes tratamientos se estudió aplicando los criterios RECIST en 5 artículos, los mRECIST en 3, los criterios WHO en 2 artículos y otros dos estudios valoraron la respuesta tumoral aplicando sendos criterios WHO y EASL. Uno de los estudios⁹³ no evaluó la respuesta del tumor sino que sólo estudió seguridad de la RE-Y90.

En la [tabla 5](#) se resumen algunas características y resultados globales de estos estudios comparativos y en la [tabla 6](#), estos datos desglosados para cada estudio. Los datos de los pacientes incluidos en estos estudios comparativos sobre el tiempo de seguimiento se recogieron en 11 artículos; la supervivencia global en 12, el TTP en 7 artículos, el TTLP sólo en 4 y la mortalidad global en 9 estudios. No se mencionó en ningún artículo si se había producido o no algún fallecimiento relacionado directamente con el procedimiento de la RE.

La mediana de supervivencia global de los pacientes tratados con RE-Y90 osciló entre 3,6 y 41,6 meses, la mediana para los tratados con TACE osciló entre 3,7 y 25 meses. Entre los pacientes en los que la RE se comparó con sorafenib, sólo se dispone de resultados de supervivencia de un estudio, que alcanzó resultados similares para ambos tratamientos, con una mediana de 13,2 meses (IC 95 %: 6,1-20,2 meses) para los tratados con RE y de 14,4 meses (IC 95 %: 4,3-24,5 meses) para los tratados con sorafenib. En los dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs) en pacientes con metástasis de CCR, los pacientes tratados con RE-Y90 asociada a la QT sistémica alcanzaron una mediana de supervivencia de 10 y 29,4 meses mientras que en los tratados sólo con QT, de 7,3 y 12,8 meses. En el estudio de Gray y cols¹⁰¹ la supervivencia mediana de los pacientes, que habían sido tratados con HAC (floxuridina), fue de 15,9 meses.

En la [tabla 7](#) se muestra la supervivencia a los diferentes meses de seguimiento de los pacientes en ambos grupos. La supervivencia global media de la RE-Y90 a los 12, 24 y 36 meses fue de 55 %, 38 % y 28 %, respectivamente, y para los demás tratamientos esta supervivencia fue de 52 %, 27 % y 12 %, respectivamente.

Tabla 4. Características generales de los estudios comparativos

Autor	Año	Tumor	País	Uni/multi- céntrico	N	N RE	N COMP	RE	Tto COMP	Fármacos COMP	Micro- esferas	Intención tto	Criterio rta
El Fouly y cols ⁹¹	2015	CHC	Alemania	2 centros	86	44	42	RE	cTACE	Doxorubicina	vidrio	ambos	mRECIST
Kolligs y cols ⁹²	2015	CHC	Europa	2 centros	28	13	15	RE	cTACE	Epirubicina	resina	primera línea	RECIST
Ricke y cols ⁹³	2015	CHC	Europa	Multi- céntrico	40	20	20	RE+Sorafenib	Sorafenib	Sorafenib	resina	ambos	No estudia rta
Gramenzi y cols ⁹⁴	2015	CHC	Italia	Unicéntrico	137	63	74	RE	Sorafenib	Sorafenib	resina	ambos	mRECIST
Moreno-Luna y cols ⁹⁵	2013	CHC	EE.UU.	Unicéntrico	116	61	55	RE	cTACE	Doxo+mitomicina	vidrio	primera línea	mRECIST
Salem y cols ⁹⁶	2011	CHC	EE.UU.	Unicéntrico	245	123	122	RE	cTACE	Doxo+cisplatino+mitomicina	vidrio	ambos	WHO/EASL
Carr y cols ⁹⁷	2010	CHC	EE.UU.	Unicéntrico	790	99	691	RE	cTACE	Cisplatino	vidrio	primera línea	WHO
Kooby y cols ⁹⁸	2010	CHC	EE.UU.	Unicéntrico	71	27	44	RE	cTACE	Doxo+cisplatino+mitomicina	resina	primera línea	RECIST
Lewandowski y cols ⁹⁹	2009	CHC	EE.UU.	Unicéntrico	86	43	43	RE	cTACE	Doxo+cisplatino+mitomicina	vidrio	primera línea	WHO/EASL
Hendlisz y cols ¹⁰⁰	2010	mCCR	Bélgica	3 centros	44	21	23	RE+5FU	QT sistémica	5FU	resina	rescate	RECIST
Van Hazel y cols ⁷⁸	2004	mCCR	Australia	3 centros	21	11	10	RE+5FU/LV	QT sistémica	5FU/LV	resina	primera línea	RECIST
Gray y cols ¹⁰¹	2001	mCCR	EE.UU.	2 centros	70	36	34	RE+Floxuridina	HAC	Floxuridina	resina	ambos	WHO
Whitney y cols ¹⁰²	2011	mNETs	EE.UU.	Unicéntrico	43	15	28	RE	DEB-TACE	Doxorubicina	vidrio y resina	primera línea	RECIST

RE = radioembolización, Tto COMP = tratamiento estándar comparativo, cTACE = quimioembolización transarterial convencional, DEB-TACE = quimioembolización transarterial con partículas liberadoras de fármacos, FU = fluorouracilo, LV = leucovorin, CCH = carcinoma hepatocelular, mCCR = metástasis de carcinoma colorrectal, mNETs = metástasis de tumores neuroendocrinos.

Tabla 5. Algunas características y resultados globales de los estudios comparativos

		RE	Tto COMP
Artículos	N	13	13
Pacientes	N (%)	576 (32,4)	1201 (67,6)
Edad	Media (DE)	64 (4)	64 (3,8)
Sexo - N (%)	Hombres	440 (76,4)	925 (77,0)
	Mujeres	136 (23,6)	276 (23,0)
Microesferas - N (%)	Resina	7 (53,8)	
	Vidrio	5 (38,5)	
	Resina y vidrio	1 (7,7)	
Intención tratamiento (%)	1. ^a línea	53,8	
	rescate	38,5	
	ambos	7,7	
Tratamiento N (%)	1. ^a línea	492 (85,4)	1108 (92,3)
	rescate	84 (14,6)	93 (7,7)
Tiempo de seguimiento	Media (DE)	20,4 (16,2)	23,2 (18,4)
TTP	Media (DE)	15,8 (8,8)	8,4 (5,5)
TTLP	Media (DE)	20,5 (19,2)	14,9 (11,3)
SO	Media (DE)	18,04 (11,4)	13,9 (5,4)
Mortalidad global	N (%)	295 (51,2)	907 (75,5)
Mortalidad RE	N (%)	-	-

RE = radioembolización con Y-90, Tto COMP = tratamiento comparativo, TTP = tiempo hasta la progresión, TTLP = tiempo hasta la progresión hepática, SO = supervivencia global.

Tabla 6. Efectividad terapéutica de la RE-Y90 frente a otros tratamientos: tiempo de seguimiento, supervivencia global, TTP, TTLP y mortalidad

Autor	Tumor	Tiempo de seguimiento			Supervivencia Global			TTP (meses)			TTLP (meses)			Mortalidad global			
		RE	Tto COMP	Mediana	RE	IC 95%	Mediana	RE	IC 95%	Mediana	RE	Tto COMP	IC 95%	Mediana	RE	Tto COMP	N
El Fouly y cols ⁹¹	CHC	8,5	10	16,4	7,9-25,3	18	12,1-25,5	13,3	3,4-23,1	6,8	3,9-8,8	44	42				
Kolligs y cols ⁹²	CHC	10,7	10,7	3,6	2,3-6,2	3,7	1,6-11,0					10	9				
Ricke y cols ⁹³	CHC	8,3	8,3									1	1				
Gramenzi y cols ⁹⁴	CHC	3	5	13,2	6,1-20,2	14,4	4,3-24,5	13,3	3,4-23,1	6,8	3,9-8,8	43	58				
Moreno-Luna y cols ⁹⁵	CHC	52	52	15		14,4											
Salem y cols ⁹⁶	CHC	22,7	32,6	20,5	15,7-29,1	17,4	13,9-18,7	13,3	9,3-25,0	8,4	7,3-10,6	54	59				
Carr y cols ⁹⁷	CHC			11,5	8-16	8,5	8-10					99	691				
Kooby y cols ⁹⁸	CHC	6	6	6	0-42	6	0-53					2	4				
Lewandowski y cols ⁹⁹	CHC	34,1	51,9	41,6	29,6-53,6	19,2	14,7-26,5	33,3	17,8-33,8	12,8	7,9-19,6	48,6	19,6				
Hendlishz y cols ¹⁰⁰	mCCR	24,8	24,8	10		7,3		4,5		2,1		5,5	2,1			0	0
Van Hazel y cols ⁷⁸	mCCR			29,4		12,8		18,6		3,6		10	10			10	10
Gray y cols ¹⁰¹	mCCR	42	42	17		15,9		7,3		5,9		15,9	9,7			32	33
Whitney y cols ¹⁰²	mNETs	12	12	17,7		25		14		18		12	28				

RE=radioembolización con Y-90, Tto COMP = tratamiento comparativo, TTP = tiempo hasta la progresión, TTLP = tiempo hasta la progresión hepática, CHC = carcinoma hepatocelular, mCCR = metástasis de carcinoma colorrectal, mNETs = metástasis de tumores neuroendocrinos.

Tabla 7. Supervivencia de los pacientes a los 6, 12, 24, 36 y 60 meses de la RE frente a otros tratamientos

Autor	Tumor	Supervivencia (%)									
		6 meses		12 meses		24 meses		36 meses		60 meses	
		RE	Tto COMP	RE	Tto COMP	RE	Tto COMP	RE	Tto COMP	RE	Tto COMP
El Fouly y cols ⁸¹	CHC			59,0	64,0	40,0	36,0	31,0	11,0		
Kolligs y cols ⁸²	CHC	69,2	86,7	46,2	66,7						
Gramenzi y cols ⁸⁴	CHC			51,8	52,1	27,8	29,3	21,6	14,7		
Moreno-Luna y cols ⁸⁵	CHC					30,0	24,0	21,0	16,0	9,0	5,0
Salem y cols ⁸⁶	CHC	68,3	64,8	30,1	25,4	15,4	9,2	8,1	4,1		
Kooby y cols ⁸⁸	CHC			16,0	20,0						
Lewandowski y cols ⁸⁹	CHC			81,0	75,0	69,0	42,0	59,0	19,0		
Van Hazel y cols ⁷⁸	mCCR	90,9	80,0	81,8	50,0	45,5	20,0	36,4	10,0	0,0	0,0
Gray y cols ¹⁰¹	mCCR			72,0	68,0	39,0	29,0	17,0	6,0	3,5	0,0
Media		76,1	77,2	54,7	52,7	38,1	27,1	27,7	11,5	4,2	1,7

RE=radioembolización con Y-90, Tto COMP = tratamiento comparativo, CHC = carcinoma hepatocelular, mCCR = metástasis de carcinoma colorrectal.

Los EA relacionados con el tratamiento se clasificaron utilizando los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 3.0 en 8 artículos y la versión 4.0 en 2 artículos, y la clasificación de la International Union Against Cancer Criteria (IUACC) en otros 2 trabajos. Un artículo⁹⁷ no mencionaba qué sistema de clasificación de los EA había utilizado.

Comparando la RE-Y90 con TACE, el síndrome postembolización se presentó en un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento (del 19,3 %), mientras que los tratados con RE-Y90 sufrieron con una frecuencia mayor fatiga leve (32,7 % vs 8,5 %); también algunas alteraciones bioquímicas leves como la hiperbilirrubinemia (11,8 % vs 6,2 %) e hipoalbuminemia (4,0 % vs 2,5 %) así como linfopenia leve (6,4 % vs 0 %). Entre los EA severos se mencionaron algunos casos de ulceración gastrointestinal (en 4 pacientes de cada grupo), hiperbilirrubinemia (en 3 pacientes tratados con RE-Y90 y 11 tratados con cTACE), o un cuadro severo de ascitis que sólo se presentó en 4 pacientes de los que recibieron cTACE mientras que no se detectó ningún caso en los tratados con RE. En cualquier caso, estos EA severos afectaron a un porcentaje muy bajo de pacientes, que osciló entre 0-1,1%.

En el grupo de pacientes donde se comparó la RE-Y90 con HAC (floxuridina) el único EA a destacar fue la elevación severa de transaminasas, similar para ambos grupos de pacientes (58 % de los tratados con RE-Y90 vs 56 % de los tratados con HAC). Comparando con QT sistémica, los pacientes sometidos a RE desarrollaron síndrome postembolización en un 50 % frente a 18 % de los tratados con QT (que probablemente habían sido tratados también con RE). La fatiga leve se presentó en el 25 % del grupo de RE vs 18 % de los tratados con QT, mientras que la fatiga severa sólo se recogió en el grupo de QT (15% de pacientes). Otro EA leve fue la anorexia (16 % vs 18 %, respectivamente).

Por último, los pacientes tratados con sorafenib presentaron más EA clínicos leves que la RE-Y90 como fatiga (26 % vs 12 % de los tratados con RE), síndrome mano-pie (30 % vs 3 %), diarrea (31 % vs 0), rash cutáneo (15 % vs 2 %), hipertensión arterial (24 % vs 11 %), disfunción hepática (15 % vs 0), náuseas (14 % vs 7 %), anorexia (12 % vs 1 %) o ascitis (12 % vs 3 %). Entre los EA severos, un 6 % de pacientes tratados con RE-Y90 desarrollaron neumonitis post-radiación, otro 6 % REILD y un 3 % colecistitis. Respecto a los EA bioquímicos, en los pacientes sometidos a RE-Y90 se detectó un mayor incremento leve de transaminasas (52 % vs 39 %), mientras que el incremento severo se detectó en algo más del doble de pacientes tratados con sorafenib (15 % vs 7 %).

Cuatro estudios comparativos mencionaron el cambio a un estadio tumoral inferior tras el tratamiento. Gray y cols¹⁰¹ observaron este cambio en 1 paciente de cada grupo y pudieron ser sometidos a resección curativa. Kolligs y cols⁹² reportaron este descenso en 2 pacientes de cada grupo. En el trabajo de Lewandowski y cols⁹⁹ comprobaron que la RE resultó significativamente más efectiva para disminuir el estadio tumoral de UNOS T3 a T2. Así, 25 (58 %) pacientes tratados con RE-Y90 frente a 11 (31 %) de los tratados con TACE ($p = 0,023$) pasaron de un estadio a otro. De los 25 tratados con RE-Y90 que pasaron a T2, 15 (60 %) tenían lesiones únicas ($p = 0,005$). Fueron trasplantados 11 (26 %) de los tratados con TACE y 9 (21 %) de los tratados con RE-Y90. Se hizo resección tumoral en 1 paciente tratado con TACE y en otro tratado con RE-Y90. Se realizó RFA en 8 (23 %) de los tratados con TACE y en 18 (42 %) de los tratados con RE. Por último, Gramenzi y cols⁹⁴ observaron que 2 pacientes del grupo de RE mejoraron a un estadio candidato a trasplante.

En la mayoría de los estudios seleccionados se realizó la embolización profiláctica de las arterias gastroduodenal, de la gástrica derecha y de la arteria cística durante el proceso de preparación previo a la RE.

En 6^{95-97,99,101,102} de los estudios, se resaltó que para ser sometidos a RE-Y90 los pacientes no necesitaron ingreso hospitalario; en dos estudios^{78,100} se dice que sólo durante la primera noche y en otros dos estudios^{91,98} la mediana de ingreso fue de 1 y 1,7 días, respectivamente. El tiempo de ingreso de los pacientes tratados con TACE osciló entre 1 y 12 días^{91,95,96,98,99}. En 3 artículos⁹²⁻⁹⁴ no mencionó este dato ni para la RE-Y90 ni para el tratamiento convencional.

La calidad de vida de los pacientes sólo se recogió en tres estudios comparativos. Kolligs y cols⁹² utilizaron el cuestionario HRQoL, de 45-ítems, y el FACT-Hep basal y a las 6 semanas del tratamiento en un total de 18 pacientes, de los cuales 8 habían sido tratados con RE-Y90 y 10 con TACE. A las 12 semanas del tratamiento no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Van Hazel y cols⁷⁸ emplearon el cuestionario FLIC (Functional Living Index-Cancer), de 23 ítems, en el momento inicial del estudio y cada 3 meses, y el Índice de Spitzer para ver estado general del paciente. No se encontraron diferencias en la calidad de vida a los 3 meses entre ambos grupos, ni en la referida por los pacientes ($p = 0,96$) ni en la evaluada por los médicos ($p = 0,98$). Gray y cols¹⁰¹ estudiaron la calidad de vida con una escala lineal analógica de autoevaluación de 11 ítems, cada 3 meses. No refirieron deterioro en la calidad de vida ni diferencias entre los dos grupos de tratamiento. En los primeros 18 meses se habían producido mejoras en todos los ítems, excepto el relacionado con la sexualidad, en ambos grupos.

Meta-análisis. Análisis cuantitativo

Utilizando algunos datos obtenidos de los estudios comparativos, se han realizado varios meta-análisis para determinar la respuesta tumoral a la RE en función del tipo de tumor, tipo de tratamiento (loco-regional o sistémico) y según los criterios utilizados para valorar la respuesta tumoral. Los forest plots de cada meta-análisis, además de los gráficos de L'Abbé y los funnel plot se presentan en las figuras 5-17. En todos los meta-análisis se aplicó el modelo de efectos aleatorios dada la heterogeneidad entre estudios encontrada.

Para el total de pacientes, en el meta-análisis se incluyeron 11 estudios: 9 con pacientes con CHC, 3 con metástasis de CCR y 1 con metástasis de NETs. Se observó una mayor efectividad terapéutica de la RE frente al tratamiento control. El RR agregado fue de 1,23 (IC 95 % = 1,04-1,46; $p = 0,015$) a favor de la RE. Figura 5. Tanto el análisis estadístico como los forest plots y el gráfico de L'Abbé (figura 6) demostraron gran heterogeneidad ($\text{Chi}^2 = 44,39$; $p = 0,000$ y un $I^2 = 77,5$ %). El análisis visual del funnel plot parece indicar cierto sesgo de publicación (figura 7).

Figura 5. Forest plot de los estudios comparativos, incluyendo todos los tumores. RR agregado de la tasa de control de enfermedad

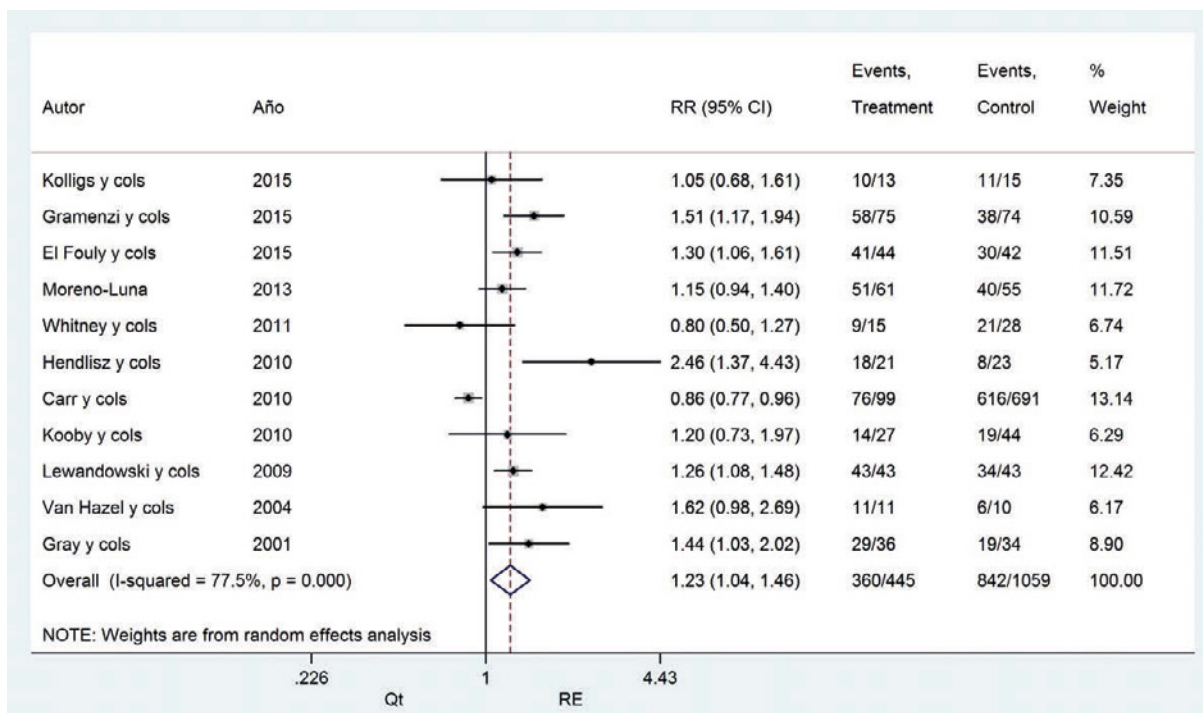


Figura 6. Gráfico de L'Abbé del meta-análisis de los estudios comparativos, incluyendo todos los tumores

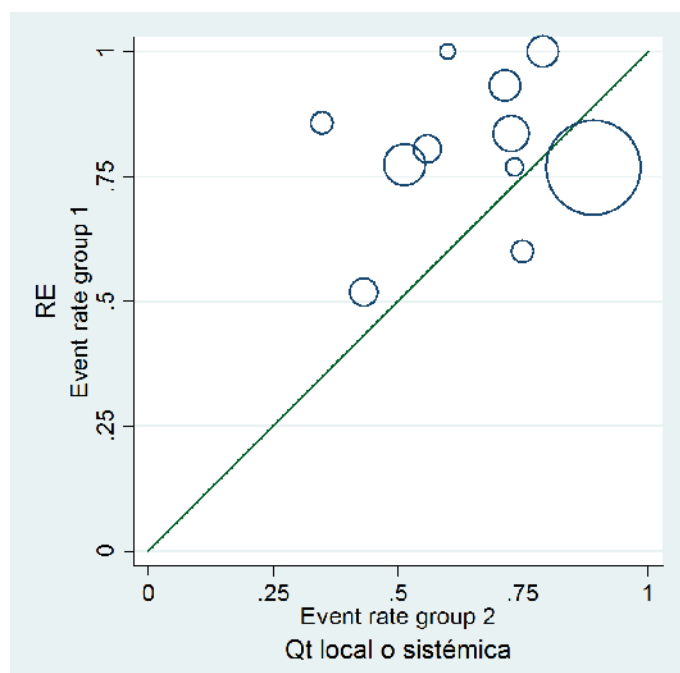
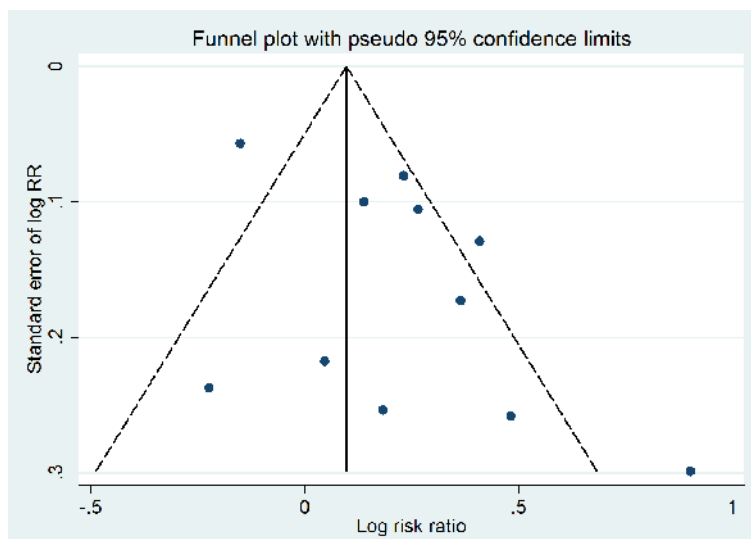


Figura 7. Funnel plot del meta-análisis de los estudios comparativos, incluyendo todos los tumores



Por tipo de tumor, se hizo meta-análisis para los pacientes con CHC y mCCR. Para mNETs no fue posible hacer meta-análisis porque sólo se disponía de 1 estudio comparativo. Para ambos tumores, la RE alcanzaba un mayor control de enfermedad que el tratamiento control, pero especialmente para los pacientes con metástasis de CCR donde era significativamente mayor, con un RR agregado de 1,67 (IC 95 % = 1,25-2,24; $p = 0,001$). Además, para estos estudios se comprobó que la heterogeneidad era baja ($\text{Chi}^2 = 2,50$; $p = 0,286$ y una $I^2 = 20,1$). Para CHC el RR agregado fue de 1,17 aunque sin significación estadística (IC 95 % = 0,97-1,40; $p = 0,093$) y se detectó gran heterogeneidad entre estudios ($\text{Chi}^2 = 29,92$; $p = 0,000$ y una $I^2 = 79,9$ %). Figuras 8 y 9.

Figura 8. Forest plot de los estudios comparativos, según el tipo de tumor primario. RR agregado de la tasa de control de enfermedad

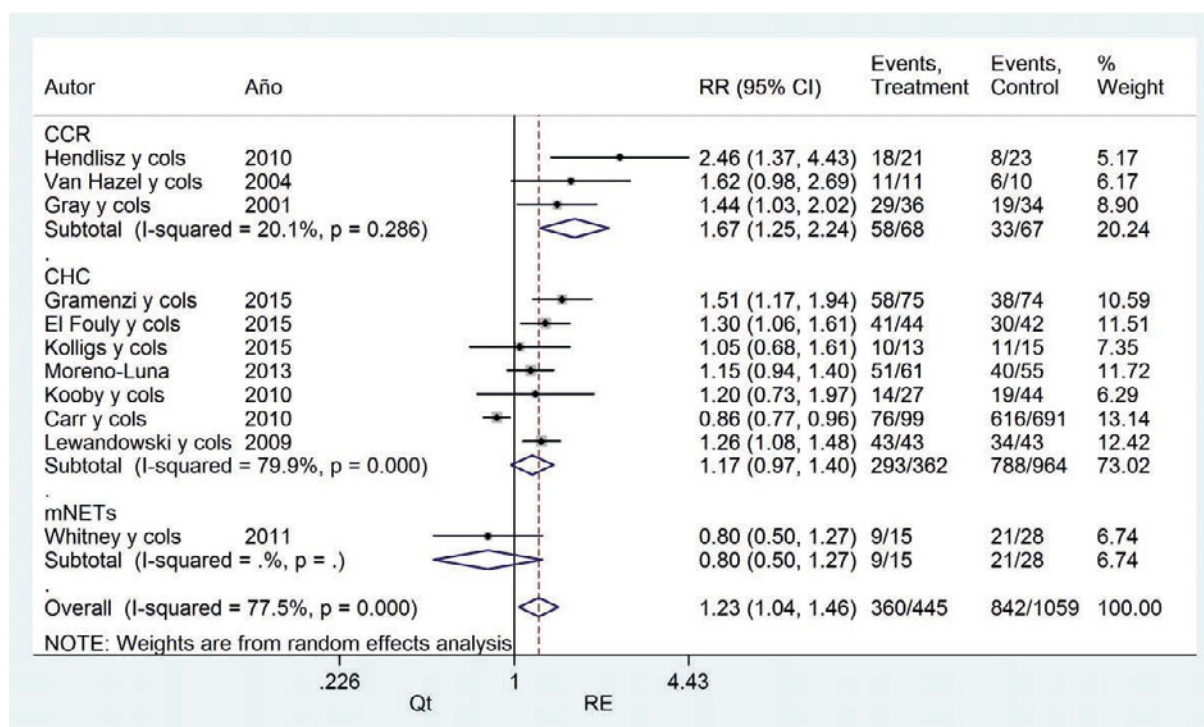
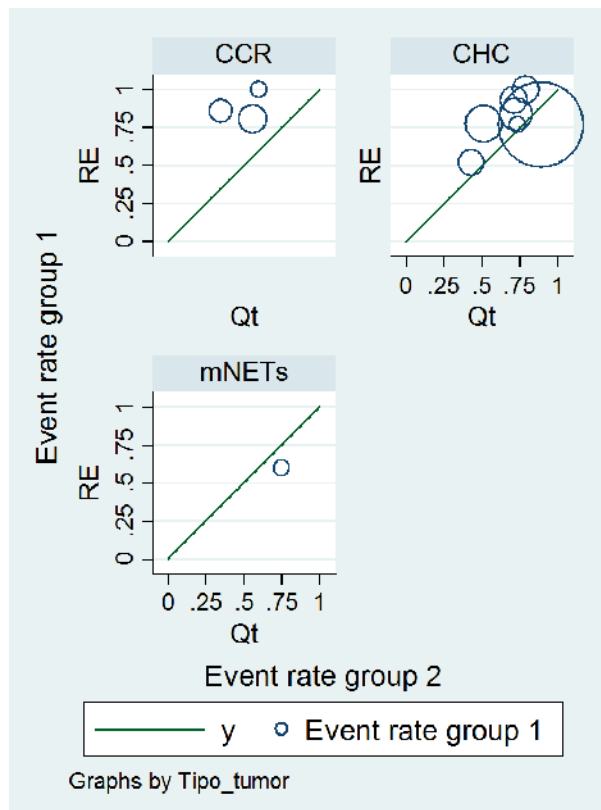


Figura 9. Gráfico de L'Abbé del meta-análisis de los estudios comparativos, según el tipo de tumor primario



Comparando la RE con las terapias loco-regionales TACE y HAC, se consideraron 8 estudios en el meta-análisis. Figuras 10 y 11. Se constató una alta heterogeneidad entre estos estudios ($\text{Chi}^2 = 27,44$; $p = 0,000$; $I^2 = 74,5\%$) y no se encontraron diferencias entre estas técnicas en cuanto a control de la enfermedad, porque aunque la RE consiguió un RR agregado de 1,12, este valor no fue significativo (IC 95 %: 0,95-1,32; $p = 0,185$).

Comparando la RE con la QT sistémica, se descartó heterogeneidad entre estudios ($\text{Chi}^2 = 1,23$; $p = 0,267$; $I^2 = 18,8\%$) y la RE sí resultó más efectiva, con un RR agregado de 1,95 (IC 95 %: 1,23-2,99; $p = 0,002$).

Figura 10. Forest plot de los estudios comparativos, según el tipo de tratamiento convencional aplicado. RR agregado de la tasa de control de enfermedad

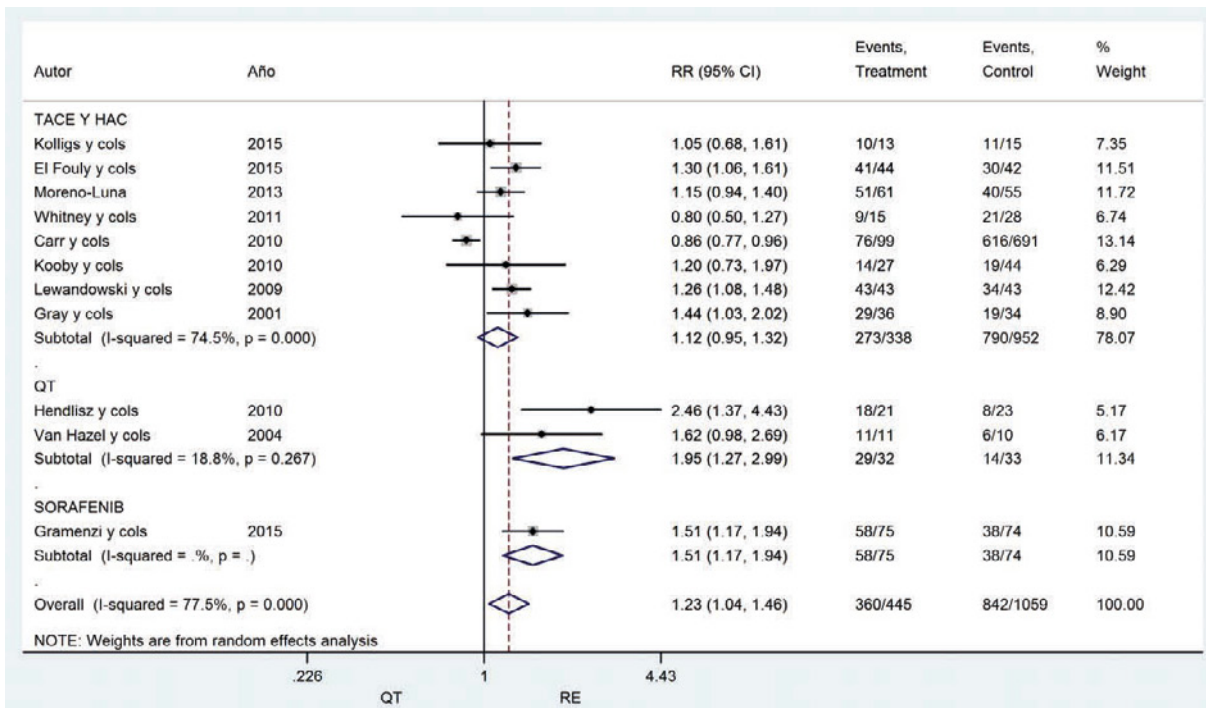
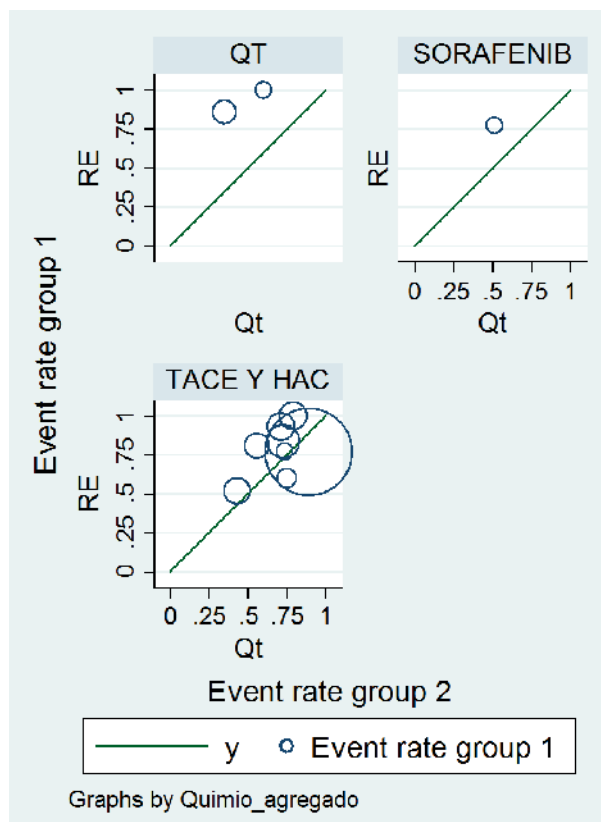


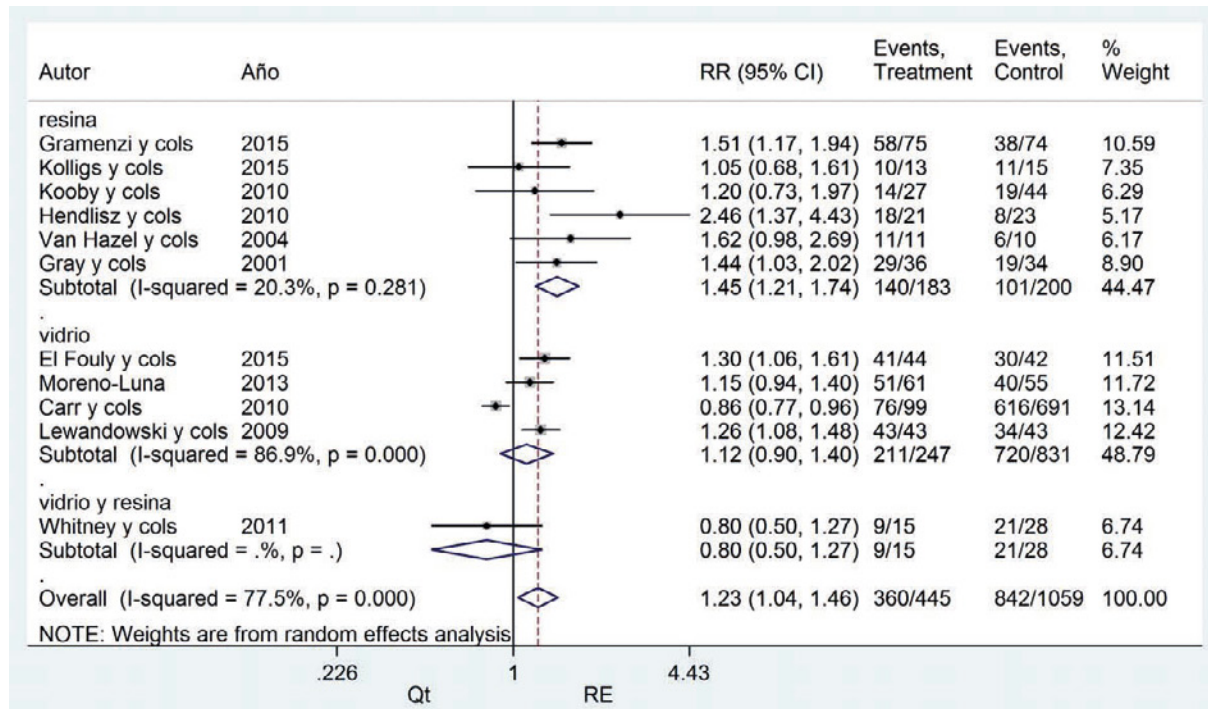
Figura 11. Gráfico de L'Abbé del meta-análisis de los estudios comparativos, según el tipo de tratamiento convencional aplicado



Si tenemos en cuenta el tipo de microesferas utilizadas en la RE, utilizando las microesferas de vidrio el RR agregado fue de 1,12 pero no era significativo

(IC 95 %: 0,90-1,40; $p = 0,321$). Además, se encontró una gran heterogeneidad entre estudios ($\text{Chi}^2 = 22,85$; $p = 0,000$ y una $I^2 = 86,9\%$). En cambio, cuando la RE se realizaba utilizando microesferas de resina, conseguía una tasa de control de enfermedad significativamente superior a la alcanzada con el tratamiento convencional (RR = 1,45; IC 95 %: 1,21-1,74; $p = 0,000$). Estas microesferas de resina se utilizaron en seis estudios, entre los cuales se descartó heterogeneidad estadística ($\text{Chi}^2 = 6,27$; $p = 0,281$ y una $I^2 = 20,3\%$). **Figura 12.**

Figura 12. Forest plot de los estudios comparativos, según el tipo de microesferas empleadas. RR agregado de la tasa de control de enfermedad



Comparando la efectividad de la RE frente a los demás tratamientos teniendo en cuenta el criterio de respuesta tumoral, se realizó un meta-análisis de 8 estudios que aplicaban los criterios basados en el cambio de tamaño de la lesión o lesiones diana (WHO y RECIST) y se encontró que la RE alcanzaba un control de enfermedad similar al del resto de tratamientos. El RR agregado fue de 1,23 (IC 95 %: 0,96-1,59) pero no significativo ($p = 0,0936$). Además, existía gran heterogeneidad estadística entre estudios ($\text{Chi}^2 = 36,07$; $p = 0,000$ y una I^2 de 80,6 %). En cambio, la RE sí consiguió un mayor control de enfermedad en comparación a otros tratamientos (RR agregado de 1,28; IC 95 %: 1,16-1,41; $p = 0,000$) cuando se utilizaron los criterios basados en la valoración de la necrosis tumoral (EASL y mRECIST), que aparecen recogidos en 4 estudios, para los que se descartó heterogeneidad estadística ($\text{Chi}^2 = 2,98$; $p = 0,395$ y una $I^2 = 0\%$). **Figuras 13 y 14.**

Figura 13. Forest plot de los estudios comparativos, según los criterios de respuesta tumoral. RR agregado de la tasa de control de enfermedad

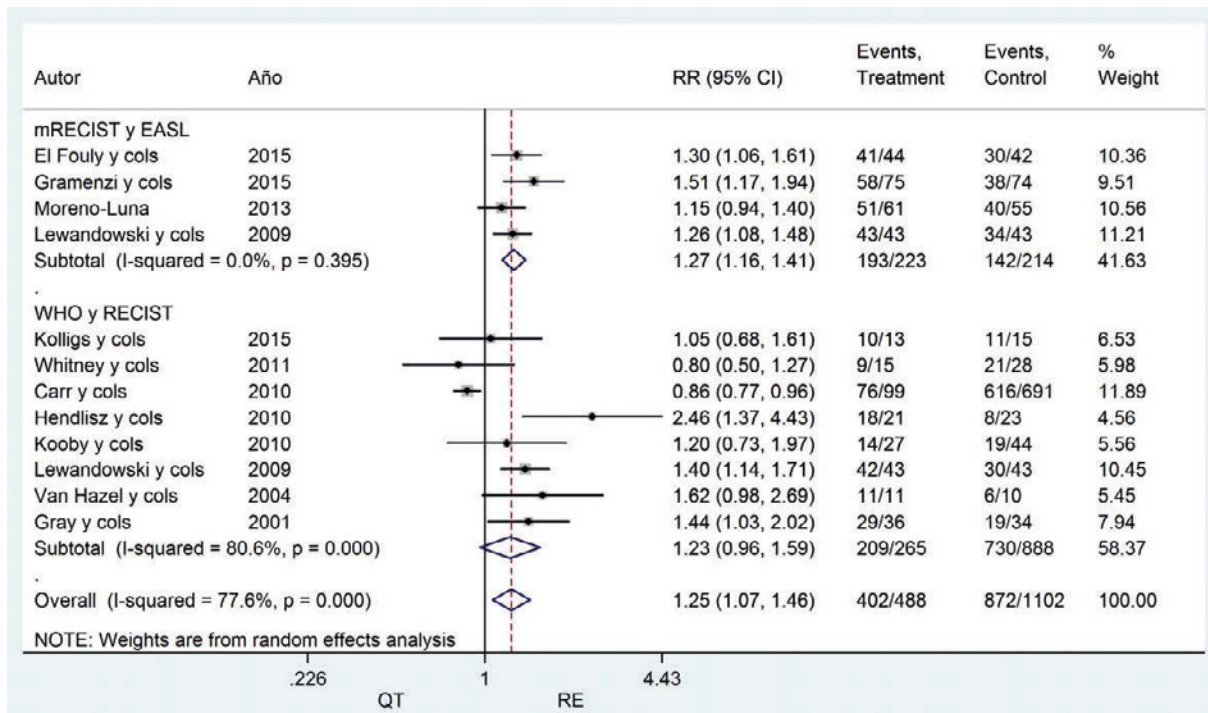
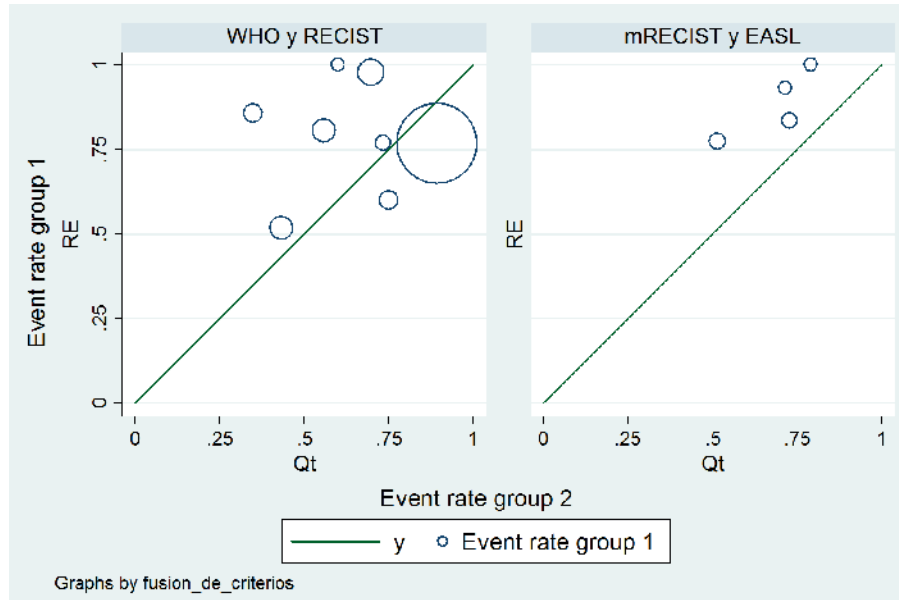


Figura 14. Gráfico de L'Abbé del meta-análisis de los estudios comparativos, según los criterios de respuesta tumoral



Dependiendo de la intención del tratamiento, cuando se consideraba la RE-Y90 como primera línea terapéutica, el meta-análisis detectó una heterogeneidad considerable ($\text{Chi}^2 = 22,18$; $p = 0,001$; y una I^2 del 73 %), mientras que se descartó para el grupo de estudios en los que se administraba la RE-Y90 como primera línea y rescate ($I^2 = 0\%$). Para rescate y ambas, el estimador agregado resultó más beneficioso para la RE en comparación a las otras intervenciones pero como primera línea de

tratamiento, su efectividad sería similar a la de los demás tratamientos (el RR sumario fue 1,09 y su IC 95 %: 0,90-1,31; $p = 0,384$). Figuras 15 y 16.

Figura 15. Forest plot de los estudios comparativos, según la intención del tratamiento. RR agregado de la tasa de control de enfermedad

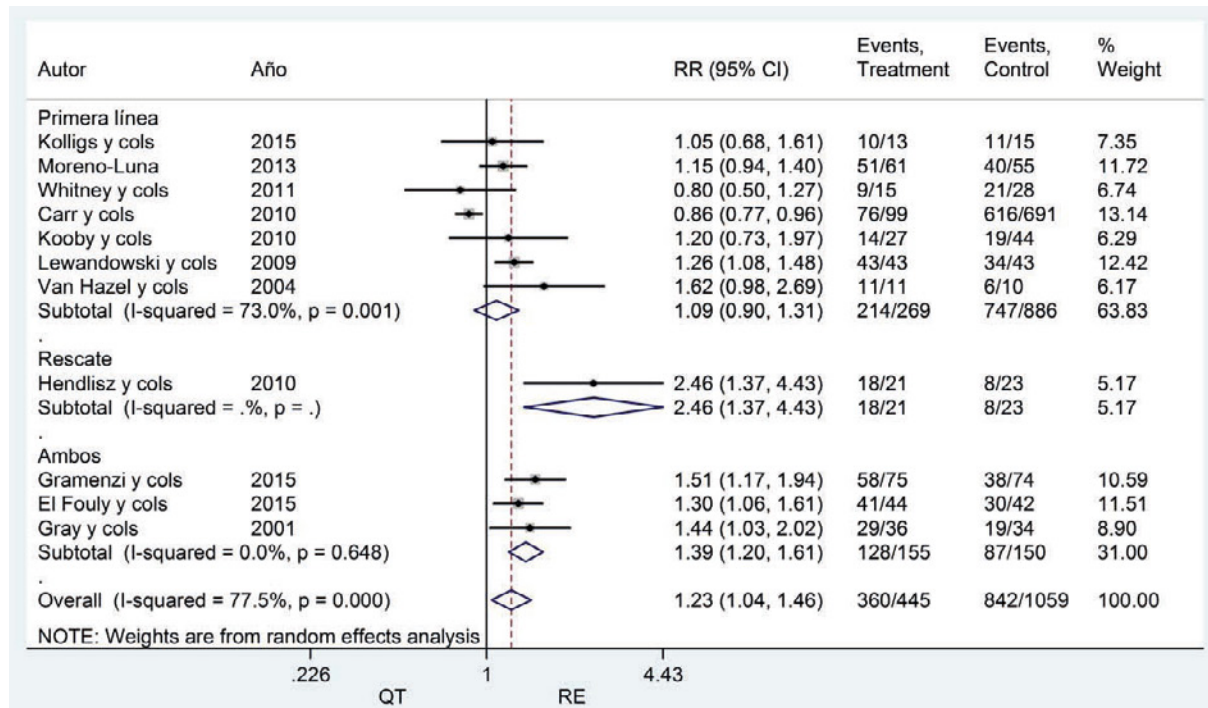
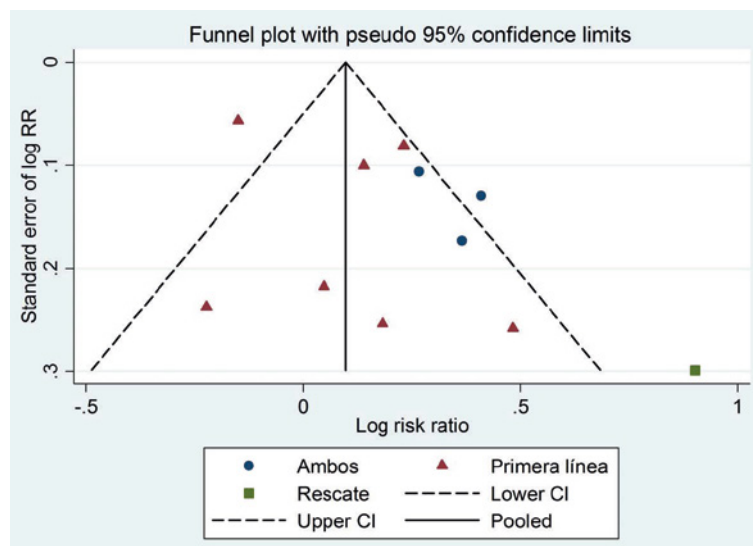


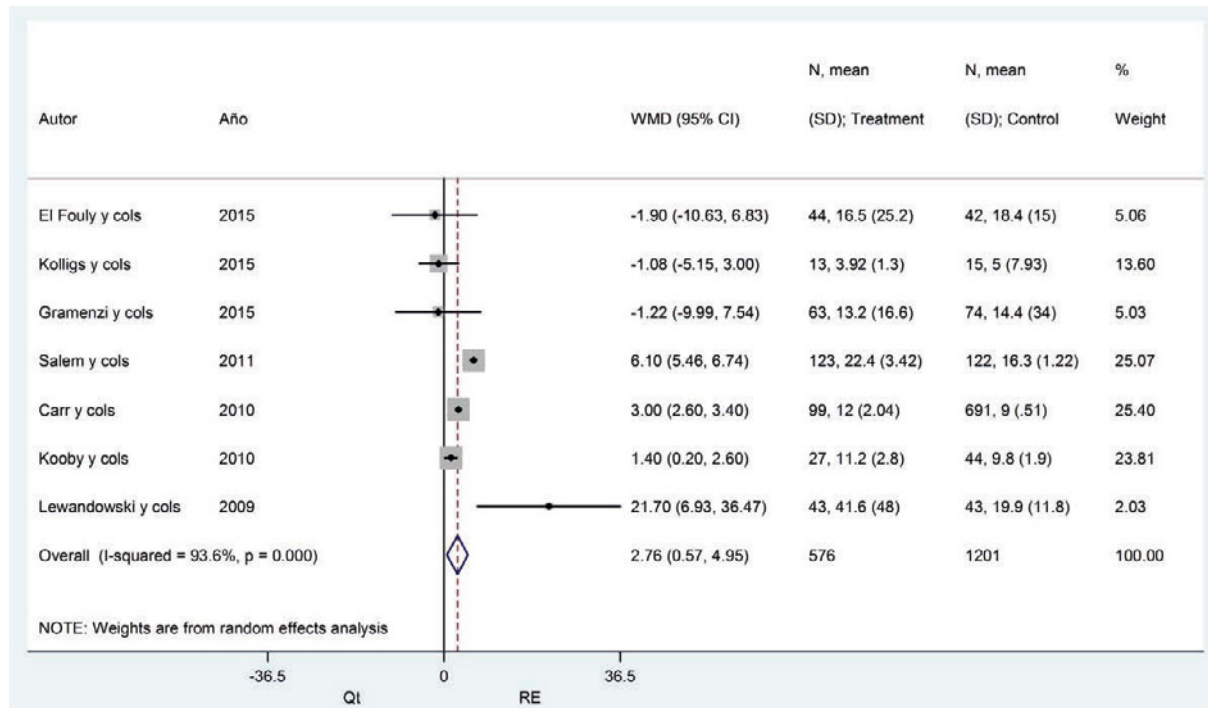
Figura 16. Funnel plot del meta-análisis de los estudios comparativos, según la intención del tratamiento



Por último, se realizó un meta-análisis con los datos de supervivencia que se aportaban en 7 estudios de pacientes con CHC. Se constató una gran heterogeneidad entre dichos artículos ($\text{Chi}^2 = 93,14$; $p = 0,000$; y una I^2 del 93,6 %), que también se puede observar en el correspondiente forest plot. Figura 17. Según los datos de este meta-análisis la RE consiguió incrementar la supervivencia de los pacientes, en comparación a la de los pacientes tratados con las terapias estándar. La supervivencia agregada, estimada a través de la diferencia ponderada de medias, fue de 2,761

(IC 95%: 0,568-4,954; $p = 0,014$) a favor de la RE. También se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

Figura 17. Forest plot de la supervivencia de pacientes con CHC tratados con RE-Y90 frente al tratamiento convencional. Diferencia ponderada de medias



IV.5. ESTUDIOS NO COMPARATIVOS. RESULTADOS DEL ANÁLISIS CUALITATIVO. TABLAS DE EVIDENCIA

En la [tabla 8](#) se muestran las principales características de los estudios de cohortes no comparativas que analizaban sólo la utilidad de la RE-Y90 para el tratamiento de diversos tumores hepáticos.

Se trata de un total de 42 artículos, de los que 15¹⁰³⁻¹¹⁷ estudiaron la utilidad clínica de la RE en el tratamiento del CHC; 3¹¹⁸⁻¹²⁰, en CCIH; 12¹²¹⁻¹³² en el tratamiento de metástasis hepáticas de CCR; en 6^{64,133-137} artículos se trataban pacientes con diseminación hepática secundaria a cáncer de mama y otros en 6¹³⁸⁻¹⁴³, pacientes con metástasis hepáticas de NETs. En el [Anexo V](#) se presentan las [tablas 15-19](#) de extracción de datos y de los principales resultados de cada uno de estos artículos.

Se trata de 35 cohortes prospectivas aunque en el estudio de Sangro y cols¹¹⁰ sólo 109 de los 325 pacientes fueron seguidos prospectivamente, y 4 retrospectivas. Tres estudios no dejaron claro su carácter prospectivo o retrospectivo. En 15 estudios se mencionó, explícitamente, que la selección de los pacientes se realizó de manera consecutiva. La mayoría de las publicaciones corresponde a estudios realizados en EE.UU. (un total de 16 artículos), 8 se desarrollaron en Australia, 5 en Alemania, 4 en Italia, uno coordinado desde España (multicéntrico, de ocho centros europeos) y otro en un solo centro español, y un artículo de cada uno de estos países: Hong Kong, Singapur, Turquía, Nueva Zelanda, Arabia Saudí y Corea, y otro artículo realizado en varios países. La mayor parte de los trabajos se desarrollaron en un solo centro (32

de los artículos); los restantes 10 fueron multicéntricos. Un trabajo era un estudio de escalada de dosis y dos trabajos, son ensayos en fase 2.

En la [tabla 9](#) se resumen los resultados de efectividad la RE para el total de pacientes y agrupados según el tipo de tumor. Se incluye en esta tabla la tasa de control de enfermedad, tanto global como la obtenida aplicando los diferentes criterios de valoración de la respuesta tumoral. Los criterios más utilizados fueron los RECIST, que se aplicaron en 18 artículos (50% del total). Les sigue en frecuencia los criterios WHO (en 3 (8,3 %) artículos sólo se emplearon criterios WHO; en un 13,9 % (5 artículos) los WHO y EASL; en 1 artículo los WHO y RECIST y en otro (2,4 %) los WHO y mRECIST). En 2 trabajos (5,6 %) se emplearon sólo criterios EASL y en otros 2 sólo los mRECIST. Por último, 4 estudios analizaron la respuesta tumoral aplicando los criterios RECIST junto a los criterios PERCIST que permiten ver los cambios en la imagen funcional ofrecida por la PET basal y post tratamiento.

Para el conjunto de cohortes no comparativas, el control de la enfermedad se alcanzó en un 73,2 % de los pacientes si la respuesta tumoral se valora con criterios basados en aspectos morfológicos de reducción del tamaño tumoral (criterios WHO y RECIST) y en un 83,5 % si los criterios se basan en los cambios necróticos (EASL y mRECIST). En el caso del CHC, la respuesta tumoral fue del 65,4 % y 81,9 %, respectivamente; para el CCIH, estos valores fueron de 85,7 % y 100 %, respectivamente; y para metástasis hepáticas de NETs, del 89,9 % y 76,9%, respectivamente. Para metástasis de CCR, sólo se incluyeron artículos que analizaban la respuesta tumoral con criterios WHO y RECIST y la tasa de control de enfermedad alcanzaba el 69 %. Estos mismos criterios son los que se utilizaron en los artículos referidos a metástasis hepáticas de cáncer de mama y la respuesta alcanzó el 77,2 %.

También se recogen en esta misma [tabla 9](#) las medidas de resultado tiempo de seguimiento, supervivencia global, TTP, TTLP, mortalidad global y mortalidad asociada a la propia RE.

En la [tabla 10](#) se recogen los datos de supervivencia a los 6, 12, 18, 24, 36 y 60 meses, aunque estos datos sólo aparecían recogidos en 12 artículos (29 % del total de artículos).

Tabla 8. Características generales de los estudios no comparativos sobre RE-Y90 en diversos tumores hepáticos.

	Global					
	CHC	mCCR	mMama	CCIH	mNETs	
Artículos	42	15	12	3	6	6
Pacientes	3754 (15-606)	1360 (25-325)	1638 (20-606)	104 (25-46)	333 (25-168)	333 (25-168)
Edad	Media (DE)	63,5 (3,4)	61,9 (3,5)	63,4 (5,7)	59,8 (3,3)	59,8 (3,3)
Sexo - N (%)	Hombres	1041 (76,5)	1032 (63)	56 (53,8)	210 (59,5)	210 (59,5)
	Mujeres	319 (23,5)	606 (37)	48 (46,2)	143 (40,5)	143 (40,5)
Microesferas (%)	Resina	40,0	75,0	66,7	66,7	66,7
	Vidrio	66,0	25,0	33,3	33,3	33,3
Intención tratamiento (%)	1.ª línea	26,7	8,3	0	0	0
	rescate	0	50,0	33,3	33,3	50,0
	ambos	73,3	41,7	66,7	66,7	50,0
Tratamiento - N (%)	1.ª línea	1198 (32,9)	174 (10,6)	24 (23,1)	16 (5,6)	16 (5,6)
	rescate	2439 (67,1)	1460 (89,4)	299 (100)	80 (76,9)	269 (94,4)

CHC = carcinoma hepatocelular, mCCR = metástasis de carcinoma colorrectal, mMama = metástasis de cáncer de mama, CCIH = colangiocarcinoma intrahepático, mNETs = metástasis de tumores neuroendocrinos.

Tabla 9. Principales resultados de estudios no comparativos sobre RE en diversos tumores hepáticos

Artículos	Global	TIPO DE TUMOR					
		CHC	mCCR	mMama	CCIH	mNETs	
N	42	15	12	6	3	6	
Control de enfermedad (%)	77,3	79,8	70,1	77,2	87,6	87,5	
WHO	73,4	65,2	88,9	-	95,7	-	
EASL	88,4	78,8	-	-	100	87,5	
RECIST	73,1	65,6	65,8	77,2	78,0	89,9	
mRECIST	79,7	83,0	-	-	-	60,0	
PERCIST	78,7	-	55,0	85,5	-	-	
Otros	74,2	-	74,2	-	-	-	
Tiempo de seguimiento	17,4 (10,2)	18,5 (10,4)	11,5 (6,7)	11,9 (3,8)	16,9 (10,8)	26,4 (10,9)	
TTP	9,9 (7,1)	13,3 (8,7)	6,4 (5,3)	5,8 (1,5)	9,8 (-)	14 (-)	
TTLP	9,2 (5,4)	17,1 (-)	8,2 (5,5)	5,8 (3,7)	-	12 (-)	
SO	15,9 (8,2)	14,8 (2,4)	14 (5,3)	10,6 (4,3)	14,9 (5,3)	36,7 (3,3)	
Mortalidad global	2016 (54,0)	602 (44,3)	1110 (67,8)	121 (40,5)	75 (72,1)	108 (32,4)	
Mortalidad RE	11 (0,3)	3 (0,2)	4 (0,2)	3 (1)	0	1 (0,3)	

CHC=carcinoma hepatocelular, mCCR = metástasis de carcinoma colorrectal, mMama = metástasis de cáncer de mama, CCIH = colangiocarcinoma intrahepático, mNETs = metástasis de tumores neuroendocrinos, TTP = tiempo hasta la progresión, TTLP = tiempo hasta la progresión hepática, SO = supervivencia global.

Tabla 10. Supervivencia a los 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 60 meses de la RE-Y90 en estudios no comparativos

Autor	Año	Tumor	N	Supervivencia (%)						
				6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	60 meses
Saxena y cols ¹⁰⁷	2014	CHC	45	74,0	62,0	50,0	50,0	43,0	26,0	
Kim y cols ¹⁰⁸	2013	CHC	40						75,0	
Saxena y cols ¹²⁰	2010	CCIH	25	56,0	40,0		27,0		13,0	
Saxena y cols ¹²³	2015	mCCR	302	66,0	42,0	29,0	21,0	17,0	13,0	7,0
Chua y cols ¹²⁶	2011	mCCR	140		42,0		22,0		20,0	
Cosimelli y cols ¹²⁷	2010	mCCR	50		50,4		19,6			
Stubbs y cols ¹³⁰	2006	mCCR	100	76,0	48,0	32,0	18,0	9,0		
Saxena y cols ¹³³	2014	mMama	40	73,0	61,0	39,0	39,0	39,0		
Gordon y cols ¹³⁴	2014	mMama	75	53,7	34,5					
Peker y cols ¹³⁸	2014	mNETs	30		71,0		45,0			
Memon y cols ¹⁴⁰	2012	mNETs	40		72,5		62,5		45,0	
Saxena y cols ¹⁴²	2010	mNETs	48		87,0		62,0		46,0	46,0
Global				66,5	55,5	37,5	36,6	27,0	34,0	26,5

CHC = carcinoma hepatocelular, mCCR = metástasis de carcinoma colorrectal, mMama = metástasis de cáncer de mama, CCIH = colangiocarcinoma intrahepático, mNETs = metástasis de tumores neuroendocrinos.

Kokabi y Cols¹⁰³ estudiaron la efectividad de la RE-Y90 en pacientes con CHC infiltrativo y TVP y encontraron que la presencia de dicha trombosis portal era un factor predictor de toxicidad hepática de grado ≥ 2 . En el estudio de Mazzafero y cols¹⁰⁹ se utilizó la RE-Y90 para el tratamiento de pacientes con CHC intermedio o avanzado, de los cuales un 67% tenían TVP. Se pudo comprobar que la RE-Y90 alcanzaba resultados similares en cuanto a supervivencia global y TTP en los pacientes con y sin trombosis portal, además de no encontrar diferencias significativas en cuanto a la aparición de EA severos, por lo que este tratamiento podría ser una opción en pacientes no candidatos a TACE. También otros autores^{110,111,113-115} observaron resultados similares de efectividad de la RE-Y90 en estos pacientes con TVP, en los que la RE podría ser la única alternativa cuando no son candidatos a TACE o se han hecho refractarios a HAC, a pesar de que la presencia de TVP es un factor de mal pronóstico de supervivencia.

La efectividad y seguridad de la RE-Y90 parece independiente de la edad de los pacientes, tal como observaron Golfieri y cols¹⁴⁴ al comparar la supervivencia de pacientes con CHC tratados con RE y analizar los ES cuando se compararon los pacientes de una cohorte de 325 pacientes según edad (≥ 70 años vs < 70 años). Ambos grupos incluían pacientes comparables y alcanzaron resultados similares. Similares resultados encontraron en pacientes de edad avanzada tal como señalan Salem y cols⁹⁶.

En pacientes con CHC, la RE-Y90 permitió que algunos pacientes se convirtieran en candidatos a terapia curativa. Fue el caso de un 32 % de los pacientes estudiados por Vouche y cols¹⁰⁵ que pudieron recibir un trasplante hepático. Otros autores^{106,110,111,113} también describieron el «downstaging» ocasionado en algunos pacientes que tras RE-Y90 pudieron recibir tratamiento curativo, aunque se trata, en general, de porcentajes pequeños que oscilaron entre un 4 %-13 %. Un 6 % de los pacientes sometidos a RE-Y90 para tratamiento de metástasis de CCR en el estudio de Golfieri y cols¹²¹ pasaron a ser candidatos a tratamiento curativo (en 2 se hizo resección y 1 fue tratado con RFA). También Sofocleus y cols¹²⁴ mencionaron que 4 pacientes pudieron ser tratados con RFA después de haber recibido RE-Y90.

El trabajo de Cosimelli y cols¹²⁷ fue el único en pacientes con metástasis hepáticas de CCR tratadas con RE-Y90 donde se estudió calidad de vida, utilizando los cuestionarios respaldados por la EORTC, incluyendo ansiedad y depresión y encontraron una reducción significativa de la ansiedad a las 6 semanas de seguimiento después de administrar la RE-Y90. En pacientes con CHC tratados con RE, sólo Chow y cols¹⁰⁶ estudiaron la calidad de vida; utilizaron el EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) en el momento de entrar en el estudio, cada mes durante el tratamiento y, después, cada 6 meses, y encontraron que el índice en los BCLC-B disminuyó con el tiempo (coef. beta = -0,004) y aumentó en los BCLC-C (coef. beta = 0,001).

Uno de los estudios¹¹⁷ incluidos en esta revisión no analizaba los EA de la RE. De los restantes 41 estudios, la mayoría de los estudios se utilizaron los criterios CTCAE para valorar los EA, y especialmente su versión 3 que se empleó en 23 estudios (56,1 % del total); la v4.0 en 6 (14,6 %) trabajos y sólo en 1 (2,4 %) artículo se utilizó la versión previa v2.0. En el 17,1 % de los artículos no se mencionaba el criterio utilizado y en 4 artículos emplearon los IUACC, Southwest Oncology Group (SWOG), los de la Society of Interventional Radiology (SIR) y los WHO.

En la **tabla 11** se recogen los EA clínicos, los bioquímicos de toxicidad hepática y los hematológicos sufridos por los pacientes tras el tratamiento con RE-Y90. El síndrome post-embolización fue el EA más frecuente (51 %). Entre los EA leves de laboratorio destacaron el incremento de transaminasas (29 %) seguido de incremento de bilirrubina, incremento de fosfatasa alcalina e hipoalbuminemia, con un porcentaje similar (13-15 %). Entre los EA severos, el síndrome post-embolización fue el más frecuente pero afectando tan sólo a un 3,4%; se detectó linfopenia severa en un 7 % de pacientes, hiperbilirrubinemia en el 6,5% e incremento de transaminasas en un 3,2 %.

Tabla 11. EA en pacientes tratados con RE. Cohortes no comparativas

	Efectos leves		Efectos severos	
	N	%	N	%
Generales				
Fatiga	1109	29,6	60	1,6
Fiebre	168	4,5	7	0,2
Pérdida de peso	30	0,8		
Anorexia	248	6,6	21	0,6
Letargo	130	3,5	3	0,1
Síndrome post-embolización	1908	51,0	129	3,4
Gastrointestinales				
Náuseas/ Vómitos	752	20,1	47	1,3
Dolor abdominal	944	25,2	75	2,0
Diarrea	58	1,5		
Estreñimiento	24	0,6		
Dispepsia	20	0,5		
Úlcera gastrointestinal	26	0,7	48	1,3
Gastritis	13	0,3	7	0,2
Peritonitis	1	0,0	2	0,1
Hepatobiliares				
Ascitis	32	0,9	62	1,7
Varices hemorrágicas			3	0,1
Absceso hepático			1	0,0
REILD	3	0,1	11	0,3
Encefalopatía			3	0,1
Fallo hepático	4	0,1	49	1,3
Colecistitis post-radiación	12	0,3	9	0,2
Complicaciones biliares	2	0,1	6	0,2
Respiratorios				
Neumonitis post-radiación	2	0,1	2	0,1
Disnea	26	0,7		
Derrame pleural	10	0,3	8	0,2
Hemoptisis	0	0,0	1	0,0
Neumonía	0	0,0	1	0,0
Embolismo pulmonar			4	0,1
Otros				
Síndrome mano-pie	7	0,2	5	0,1
Cutáneos	20	0,5	1	0,0
Otros	1	0,0	6	0,2

	Efectos leves		Efectos severos	
Bioquímicos				
Incremento bilirrubina	545	14,6	245	6,5
Hipoalbuminemia	485	13,0	110	2,9
Incremento transaminasas	1073	28,7	118	3,2
Incremento FA	515	13,8	71	1,9
Incremento LDH	16	0,4		
Hematológicos				
Anemia	52	1,4		
Linfopenia	121	3,2	266	7,1
Trombocitopenia	24	0,6		

IV.6. ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA

La búsqueda en diferentes bases de datos de ensayos clínicos ha constatado la existencia de numerosos ensayos en marcha. La mayor parte de ellos son ensayos de fase 3, controlados, randomizados y multicéntricos, cuyo objetivo es estudiar la efectividad terapéutica y seguridad de la RE con Itrio-90, tanto con microesferas de resina como de vidrio. En algunos, además, se pretende estudiar la calidad de vida y/o realizar análisis de costes.

De algunos de estos ensayos se han ido publicando resultados parciales pero todavía no han finalizado y se está a la espera de sus resultados finales.

Entre los 54 ensayos recuperados en la búsqueda en ClinicalTrials, se descartaron 8 porque no tenían ninguna relación con la RE-Y90 o porque eran ensayos cuyo objetivo era estudiar la TACE; también se descartaron 7 ensayos en los que no se estudiaba la efectividad de la RE-Y90 sino aspectos técnicos y especialmente sobre la utilidad de la PET en la valoración del shunt pulmonar u otros aspectos técnicos; y 2 porque utilizaban un isótopo diferente al Itrio-90. De los restantes ensayos localizados, 17 tienen como objetivo analizar la utilización de la RE-Y90 en pacientes con CHC, 14 en pacientes con metástasis hepáticas secundarias a otros tumores (4 en metástasis de CCR, 4 en CCIH, otros 2 en metástasis hepáticas de carcinoma de páncreas, 2 de melanoma y otros 2 de NETs) y 5 en los que se han incluido conjuntamente pacientes con CHC y metástasis de otros primarios. En todos ellos los pacientes presentan tumores hepáticos no resecables, y dependiendo de si se trata de un tumor primario o secundario a otros, se compara la RE-Y90, sola o combinada con otros tratamientos, frente a otros quimioterápicos u otros procedimientos intra-arteriales, en especial con el sorafenib, la cTACE o DEB-TACE.

Las características más relevantes de los principales ensayos clínicos en desarrollo, referentes a los pacientes incluidos, los distintos tratamientos y las medidas de resultados a estudiar, se muestran en las [tablas 20-22 del Anexo VI](#).

V. DISCUSIÓN

La incidencia del CHC parece ir en aumento a nivel mundial y muchos de estos casos se diagnostican cuando ya la enfermedad está en estadios intermedios-avanzados para los que no es posible aplicar tratamientos curativos. Igualmente, la incidencia y prevalencia de algunos tumores primarios extrahepáticos que tan frecuentemente metastatizan en hígado se está viendo incrementada. El tratamiento de las metástasis hepáticas contribuye a limitar la expansión del tumor y a aumentar la esperanza de vida. Para ambos casos, tanto tumores primarios como secundarios, cada día adquieren mayor relevancia los tratamientos loco-regionales, como la RFA, la TACE, HAC y la RE-Y90, unas incluyen sólo QT, otras sólo embolización y otras, combinan varios procedimientos.

En este contexto, se hacía necesario valorar la utilidad clínica de la RE con microesferas marcadas con Itrio 90.

1. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS DE ESTA REVISIÓN

En este informe se ha revisado la efectividad y seguridad de la RE con Itrio-90 como procedimiento terapéutico para los tumores hepáticos primarios hepatocarcinoma y CCIH y para metástasis de CCR, mama y NETs. Para ello se ha utilizado la metodología de las revisiones sistemáticas y se ha realizado, además, meta-análisis de los datos sobre respuesta tumoral y supervivencia de los pacientes sometidos a RE-Y90 en comparación a otros tratamientos.

Efectividad terapéutica. Medidas de resultado

En los artículos analizados se han utilizado diferentes variables de resultado para medir la efectividad terapéutica de la RE. Cuando la RE se evalúa como primera línea de tratamiento, el objetivo primario suele ser determinar la supervivencia global, y cuando la RE se utiliza como tratamiento adyuvante, el tiempo hasta la recurrencia tal como recomienda la AASLD-JNCI⁸⁹. Para los tratamientos loco-regionales una de las medidas de resultado que más información aporta es la supervivencia libre de progresión porque incluye el efecto local del tratamiento, la muerte por deterioro de la función hepática por toxicidad hepática y la muerte debido a diseminación extrahepática del tumor. Por este motivo, el TTP y TTLP se suelen considerar como resultados principales, aunque se trate de variables subrogadas^{89,145}. En cambio, la supervivencia global se ve influida por la alteración de la función hepática debida al tratamiento farmacológico, por la diseminación extrahepática del tumor, y por estrategias terapéuticas posteriores aplicadas después del tratamiento loco-regional. De ahí que a pesar de que en el campo de la oncología, la supervivencia global se considere una de las variables directas de eficacia o efectividad de un tratamiento, en estos estudios puede aparecer como un resultado secundario. Podría considerarse que la mejora en la supervivencia sería clínicamente relevante si superase los tres meses¹⁴⁶.

Igual que con otros tratamientos loco-regionales, no siempre resulta fácil valorar de forma aislada el efecto de la RE-Y90 sobre la supervivencia global de pacientes con tumores hepáticos puesto que influyen también otros factores como el grado de enfermedad hepática subyacente, otras terapias previas recibidas o la sinergia con posibles tratamientos posteriores a la RE-Y90 y que se sumarán su efecto al de la RE-Y90¹²⁴.

Respuesta tumoral. Criterios

En general, la respuesta al tratamiento se valora mediante biomarcadores, bien de imagen, de laboratorio o ambos. A lo largo de las últimas décadas se han ido proponiendo diferentes criterios de respuesta tumoral basados en los cambios que la terapia ocasiona en el tumor. Los primeros criterios para valorar la respuesta tumoral fueron definidos por Moertel y Hanley¹⁴⁷ en el año 1976. Posteriormente, la WHO estableció otros criterios en 1979^{85,148} para clasificar la respuesta de los tumores sólidos basados en que la reducción del tamaño tumoral tenía una relación directa con el efecto del tratamiento. Posteriormente, se establecieron los criterios RECIST versión 1.0⁸⁷ y los RECIST 1.1^{88,89} que introdujeron el uso de la medida unidimensional (a diferencia de la bidimensional empleada en los criterios WHO). Los criterios WHO y RECIST, han sido los más utilizados en la práctica clínica pero ambos fueron diseñados para evaluar la respuesta a agentes citotóxicos. Sin embargo, los continuos avances en la terapias antitumorales llevaron a desarrollar nuevos agentes con diferentes mecanismos de acción –en especial los citostáticos (en lugar de citotóxicos), las terapias moleculares o terapias dirigidas y los tratamientos loco-regionales–, cuyo objetivo fundamental es ocasionar isquemia y necrosis tumoral, independientemente de que se reduzca o no el tamaño tumoral. Ni los criterios WHO ni RECIST permitían analizar la viabilidad tumoral, que puede ser el único signo de respuesta de las lesiones hepáticas al tratamiento loco-regional¹¹¹.

En el año 2000, el panel de expertos reunidos en Barcelona recomendó considerar la necrosis inducida por el tratamiento como forma de analizar la respuesta tumoral, y así se definieron los criterios EASL^{86,149} que fueron respaldados por la AASLD, en su guía de práctica clínica para el manejo del CHC de 2005¹⁵⁰ y su actualización en 2010¹⁵¹. Estos criterios EASL miden el tejido viable que se muestra como una zona de realce en la fase arterial en las pruebas de imagen con contraste, CT espiral o RM dinámica, mientras que la necrosis vendría dada por zonas de menor realce o ausencia del mismo.

Sin embargo, su uso puso de relieve algunas limitaciones y la necesidad de realizar algunas modificaciones, y en octubre de 2008 la AASLD reúne un panel de expertos que establece un marco común para el diseño de ensayos clínicos en pacientes con CHC donde se incluye una modificación de los criterios RECIST, mRECIST¹⁵². Estos criterios mRECIST también consideran la desaparición o disminución del realce arterial intratumoral en la lesión blanco. Sin embargo, aún es necesario confirmar con datos que este hecho tenga correlación con la supervivencia¹⁵³.

Forner y cols¹⁵⁴ comprobaron la falta concordancia entre los criterios RECIST y los EASL (coeficientes K muy bajos, inferiores al 0,30). También otros autores^{155,156} han estudiado el grado de acuerdo entre los criterios EASL, WHO y RECIST como forma de valorar la respuesta del CHC al tratamiento loco-regional transarterial, bien con TACE o RE-Y90, y encontraron que sólo existía un buen grado de acuerdo entre los criterios RECIST y WHO, pero que no lo había entre ninguno de estos dos y los

criterios EASL. Parece que los criterios RECIST infraestiman la extensión de la respuesta parcial al no detectar la zona de necrosis. Estos autores, en un estudio publicado en 2011, confirmaron que la mejor herramienta para evaluar la respuesta del CHC al tratamiento sería combinar los criterios WHO y EASL¹⁵⁷.

Otros criterios son los de Choi que valoran los cambios en la densidad tumoral (medida por unidades Hounsfield) en CT¹⁵⁸. Se utilizaron para evaluar la respuesta de los GIST al imatinib, un inhibidor de la tirosin kinasa. Y en 2009, el Grupo japonés para el Estudio del Cáncer Hepático propuso los criterios RECICL (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver) para evaluar la respuesta tumoral a terapias loco-regionales y sistémicas, integrando los criterios WHO, RECIST y los niveles de los MMTT¹⁵⁹.

La prueba de imagen utilizada para valorar la respuesta de los tumores hepáticos al tratamiento es la CT con contraste o CT multifase (CT multidetector, MDCT) es, hasta el momento, la técnica de imagen más frecuentemente utilizada¹⁶⁰. En sus imágenes se valorarán los cambios en el tamaño y posibles lesiones residuales y/o recurrencias locales o a distancia. Sin embargo, las terapias loco-regionales, incluyendo también la RE-Y90, ocasionan edema y necrosis hemorrágica coagulativa junto a cierta avascularización cuyo objetivo principal es producir la muerte celular, no tanto una desaparición de la lesión tumoral. Este efecto inflamatorio ocasionado por la radiación se observa como un incremento de tamaño que suele ser temporales pero que inicialmente podría confundirse con un empeoramiento (pseudoprogresión), junto a una reducción del flujo sanguíneo al tumor.

En los últimos años se han incorporado al estudio de la respuesta tumoral la la RM funcional y la PET o PET-CT, que ofrecen información molecular y metabólica, que refleja de un modo más directo el estado tumoral y su progreso tras recibir el tratamiento. Dado que los cambios metabólicos se producen antes que los anatómicos, la PET sería más sensible al efecto ejercido por el tratamiento en el tumor y, por este motivo, sería capaz de ofrecer una valoración más precoz de la respuesta tumoral^{161,162}. Además, la PET sería más específica que el CT y facilita el diagnóstico diferencial entre cambios pos-terapéuticos y recidivas tumorales¹⁶²⁻¹⁶⁵. Además, la PET tendría el valor añadido de detectar en la misma exploración la posible diseminación extrahepática o la persistencia de lesiones extrahepáticas tras tratamiento. Mediante la PET se pueden medir los cambios en el SUV (*standardized uptake value*) comparando un estudio PET basal pretratamiento con los siguientes PET de control, lo que aportaría un dato objetivo a la medición y no sólo el análisis visual sujeto a mayor subjetividad. Basándose en estos principios, Wahl y cols establecieron los criterios PERCIST^{90,166}. De acuerdo a la EORTC, la PET realizada a las 6-8 semanas del tratamiento tendría mayor capacidad predictiva que los criterios RECIST, de modo que el descenso en un 25-30 % en el SUV podría ser el mejor indicador de mayor supervivencia^{167,168}.

Tal como proponen Hendlitz y cols¹⁰⁰, sería muy interesante analizar la respuesta tumoral mediante PET pues la información metabólica puede considerarse como un indicador subrogado de control de la enfermedad (TTLP). El hecho de añadir la PET-FDG al algoritmo de trabajo podría mejorar la selección de los candidatos a RE, incrementando el coste-efectividad de la técnica y el beneficio para los pacientes.

Es precisamente esta variabilidad en la elección de los criterios utilizados uno de los problemas existentes a la hora de valorar y comparar las respuestas al tratamiento. La complejidad del seguimiento de los pacientes y la valoración de la respuesta tumoral

tras el tratamiento con microesferas de Y-90 a través de diferentes técnicas de imagen quedó recogida en la revisión realizada por Atassi y cols¹⁶⁵. A ello se añade el hecho de agrupar de diferente manera a los pacientes respondedores de los no respondedores. Así, mientras algunos autores consideran «respuesta» tanto a la respuesta completa como a la parcial, otros añaden a dicha categoría, la de enfermedad estable.

Otro aspecto aún en debate es el momento más adecuado en que realizar la primera valoración de la respuesta tumoral. El protocolo más habitual incluye realizar la valoración clínica, analítica y las pruebas de imagen al mes y a los 3 y 6 meses, y después, cada 6 meses¹⁶⁹. La RE-Y90 ocasiona cambios inflamatorios, edema y necrosis hemorrágica, además de un realce persistente que afecta a toda la zona tratada. Por este motivo es posible que una evaluación anterior a 3-6 meses podría llevar a clasificar erróneamente a algunos pacientes como no-respondedores^{104,124,170}.

Una primera evaluación al mes sería esencial para poder evaluar la respuesta posterior al tratamiento y para valorar las posibles complicaciones de la RE; y el seguimiento posterior es fundamental para detectar recurrencias o la aparición de nuevos focos tumorales.

En conjunto, para el global de pacientes analizados en la presente revisión, la RE-Y90 resultó más efectiva en cuanto a alcanzar mayor respuesta tumoral frente a los tratamientos convencionales, con un RR agregado de 1,23 (IC 95 %: 1,04-1,46; $p = 0,015$). Sin embargo, se detectó una gran heterogeneidad entre estos estudios tanto de forma gráfica en los forest plots y gráfico de L'Abbé como estadísticamente ($I^2 = 77,5\%$). El análisis visual del funnel plot de todos los estudios parece indicar cierto sesgo de publicación. La asimetría en el funnel plot indicaría que algunos estudios no han sido publicados debido a que sus resultados eran negativos. También puede deberse a la heterogeneidad entre estudios o la baja calidad metodológica o sesgos metodológicos de algunos de los estudios incluidos o bien a que el diseño de algunos generó resultados muy positivos^{171,172}. Se recomienda que el funnel plot sólo se represente si se dispone de, al menos, 10 estudios y es lo que hemos aplicado en esta revisión.

En relación a la utilidad de la RE-Y90 en pacientes con CHC, la búsqueda realizada para esta revisión permitió localizar y finalmente seleccionar 24 estudios, 9 comparativos, de los cuales 2 eran randomizados, y 15 cohortes no comparativas. En algo más de la mitad de los estudios (58 %), las microesferas utilizadas en la RE-Y90 fueron las de vidrio, las de resina se utilizaron en 10 estudios (42 %).

El meta-análisis realizado con los datos de estos artículos permitió comprobar que la supervivencia de los pacientes tratados con RE-Y90 era superior a la de los tratados con TACE o sorafenib. Se trata de un incremento pequeño pero significativo: se detectó una diferencia de medias de 2,76 meses (IC 95 %: 0,57-4,95; $p = 0,014$). En cuanto a control de enfermedad, la RE-Y90 presentó unos resultados similares a la TACE, con un estimador agregado de 1,12, pero no significativo (IC 95 %: 0,95-1,32; $p = 0,185$). Los fármacos empleados en la TACE han sido doxorubicina junto a cisplatino y mitomicina-C en la mayoría de casos, que es el tratamiento actual para TACE convencional. No se han podido incluir estudios con DEB-TACE en el meta-análisis y sería interesante disponer de datos para comparar la efectividad de ambas técnicas.

En pacientes con CHC intermedio (BCLC-B) la TACE es, hasta el momento, la modalidad terapéutica aceptada. Sin embargo, desde que comenzó a utilizarse la RE-Y90 parecía que la efectividad, medida como respuesta tumoral, de ambas técnicas

era similar. Este meta-análisis no sólo ha podido corroborar este hecho, sino que además ha demostrado su superioridad para incrementar la supervivencia. Por otro lado, parece que la RE-Y90 en pacientes con CHC ofrecería ciertas ventajas añadidas como poder administrarse de forma ambulatoria o requerir un único tratamiento, lo que reduce costes económicos y hace que sea mejor aceptada por los pacientes. Otra ventaja de la RE-Y90 frente a la TACE es que ocasiona una embolización mínima^{173,174}. De hecho, el mecanismo de acción de la RE-Y90 se basa en la exposición a la radiación y no tanto a la isquemia ocasionada. El hecho de que se mantenga la circulación y oxigenación del tejido hepático optimiza el efecto destructivo de la radiación: las células bien oxigenadas son tres veces más sensibles al efecto de la radiación que las células hipóxicas¹⁷⁵. Una desventaja de la TACE es que en muchas ocasiones no resulta posible repetir el procedimiento, debido a la oclusión vascular producida, a la vasculitis química y a la angiogénesis inducida por el incremento en los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG, *vascular endothelial growth factor*) debido a la hipoxia ocasionada por la TACE.

Dado que la respuesta al tratamiento parece similar para RE-Y90 y TACE, la elección entre ambas se podría plantear en función de la disponibilidad de la tecnología en los diferentes centros, de la experiencia de los profesionales, puesto que se necesita un equipo multidisciplinar experimentado, y de los recursos económicos, además de tener en cuenta los factores del propio tumor y de los pacientes. De todas formas, dado que el procedimiento es parecido al de la TACE, en aquellos centros donde ésta ya se realiza de manera rutinaria, los requerimientos de personal e infraestructuras probablemente sean compartidos y, además, la curva de aprendizaje se acortaría sustancialmente.

Algunos autores respaldan el uso de RE-Y90 en lugar de TACE en pacientes con enfermedad bilobar y cirrosis debido a la baja tolerancia al daño hepático que se ocasionaría con los siguientes tratamientos de quimioembolización¹⁷⁶.

Para pacientes con CHC avanzado el tratamiento aceptado es el sorafenib. En esta revisión dos estudios comparaban la RE-Y90 frente a este fármaco aunque uno⁹³ de ellos sólo aportaba datos de seguridad, por eso no ha sido posible realizar meta-análisis de estudios que compararan la RE-Y90 con el sorafenib pues sólo se disponía de los resultados del artículo de Gramenzi y cols⁹⁴. Este autor encontró una supervivencia global de la RE-Y90 de 13 meses (6-20 meses), similar a la de los pacientes tratados con sorafenib, 14 meses (4-25 meses); y una supervivencia a los 12 y 24 meses similar entre ambas modalidades, en torno al 52 % y 28 %, respectivamente. A los 36 meses, en cambio, parece que la supervivencia era algo mayor con RE-Y90 (22 % vs 15 %). Además, los tratados con RE-Y90 presentaron una mayor respuesta tumoral objetiva y en el grupo de sorafenib, un mayor TTP. Estas diferencias parecen deberse al distinto mecanismo por el que ejercen su efecto antitumoral: la RE-Y90, como técnica loco-regional no puede evitar el crecimiento de potenciales focos extrahepáticos o nuevas lesiones intrahepáticas ni se valora el efecto sobre lesiones distintas a la lesión blanco, a diferencia del sorafenib por ser una terapia sistémica. Esto también podría explicar las diferencias en las causas de muerte de un grupo y otro: mientras que los pacientes tratados con sorafenib la principal causa es la progresión tumoral, en los que reciben RE-Y90 suele ser el fallo hepático.

Se esperan los resultados de algunos ensayos clínicos que aún están en desarrollo donde se compara la RE-Y90 con sorafenib como el SARAH y STOP-CCH.

La tasa de control de enfermedad en las cohortes no comparativas que estudiaban la RE-Y90 en pacientes con CHC osciló entre 65 %-83 %, dependiendo de los criterios de valoración de la respuesta tumoral que se hubieran empleado. La supervivencia global fue de casi 15 meses (DE: 2,4), el TTP de 13,3 meses (DE: 8,7) y el TTLP de 17 meses. La mortalidad fue del 44%.

Un subgrupo especial de pacientes son aquellos con invasión portal. La presencia de TVP es una situación que complica aún más la evolución y el tratamiento de los pacientes con CHC. La TVP se da en un 15-40% de pacientes y se considera un factor de mal pronóstico, con mayor riesgo de fallo hepático por la disminución de flujo portal. De hecho, la TVP incrementa significativamente el porcentaje de diseminación extrahepática y disminuye la supervivencia de los pacientes. En estos pacientes no se recomienda realizar TACE debido al riesgo de descompensación hepática o fallo tras aplicar este procedimiento. Sin embargo, la literatura disponible sugiere que la RE-Y90 podría ser una opción terapéutica prometedora en estos pacientes siempre que esté preservada la función hepática porque ocasionaría una mínima oclusión de las arterias hepáticas, actuando con mayor la seguridad en estos pacientes sin comprometer el flujo sanguíneo al parénquima hepático. Otras ventajas serían la posibilidad de repetir su aplicación en pacientes cirróticos y con trombosis portal, y de simultanear la RE-Y90 con otros tratamientos.

En esta revisión, han sido varios los artículos que han evaluado la efectividad de la RE-Y90 en pacientes con TVP, proponiendo que esta modalidad terapéutica pueda ser la opción de elección en pacientes no candidatos a TACE o refractarios a la quimioterapia de la HAC. Para Mazzafero y cols¹⁰⁹ la RE-Y90 era una opción en pacientes con TVP no candidatos a TACE puesto que la RE-Y90 alcanzó resultados similares en cuanto a supervivencia global y TTP tanto en los pacientes con o sin trombosis portal, y sin diferencias significativas en toxicidad. Sin embargo, Woodall y cols¹¹⁴ parecen constatar que la RE-Y90 aplicada como único tratamiento no resultaba efectiva en pacientes con CHC y TVP, posiblemente debido a que la enfermedad está más extendida o a que asocian un comportamiento más agresivo. Debería utilizarse combinada con otros tratamientos. Salem y cols¹¹¹ también cuestionaron el papel de la RE-Y90 en pacientes con CHC en estadio avanzado y Child-Pugh B cuando existe TVP debido al impacto de la propia enfermedad hepática subyacente con independencia de que el tumor progrese o no, mientras que sí considera que para pacientes con CHC intermedio y Child-Pugh B sin TVP ni metástasis extrahepáticas, la RE-Y90 podría ser una buena opción¹¹¹.

El cambio a un estadio tumoral inferior (*downstaging*) descrita tras tratamiento con RE-Y90 por varios autores^{92,99,101} puede hacer que el paciente se convierta en candidato a tratamientos curativos como la resección hepática, la RFA o el trasplante^{174,177,178}. Gramenzi y cols⁹⁴ propusieron la utilización de RE-Y90 en pacientes en los que existiera la posibilidad de reducir el estadio tumoral de modo que fuera candidato a trasplante si tenían una función hepática preservada y buen el estado general. Y proponían un tratamiento secuencial o combinado de RE-Y90 junto con sorafenib con el objetivo de incrementar el TTP. En ocasiones, se combina el sorafenib con la RE-Y90 bajo la hipótesis de que la inhibición de la vía Raf/MAPK y del receptor del VEGF mediada por el fármaco, potenciaría el efecto de la radiación. Parece que el efecto del sorafenib sobre la respuesta a la radiación depende del momento en que se administre siendo más efectiva cuando se da después de la RE-Y90 (se ha descrito un mayor retraso en el crecimiento tumoral)^{179,180}. En una reciente revisión¹⁸¹ sobre las

tres formas más frecuentes de terapia intra-arterial, la HAI alcanzaba los mejores porcentajes para reducir el estadio tumoral: 15 % (IC 95 %: 13-17 %) vs 4 % (2-7 %) con TACE y 2 % (1-4 %) con RE.

La resección de tumores hepáticos, especialmente cuando se desarrolla sobre un hígado con cirrosis o enfermedad crónica, viene limitada por la necesidad de que quede suficiente parénquima hepático sano funcionando y evitar que esa cirugía no lleve al paciente a una descompensación o fallo hepático. En algunos casos, como tratamiento previo a la resección se ha intentado conseguir una hipertrofia hepática contralateral y la técnica estándar para ello es la embolización de la vena porta (PVE). Parece que un tratamiento secuencial de RE-Y90 seguida de PVE antes de la cirugía podría ser una nueva estrategia terapéutica en pacientes con CHC de gran tamaño y enfermedad crónica¹⁸². Administrar la RE-Y90 antes de la PVE tendría como finalidad reducir el riesgo de crecimiento tumoral, descrito como una de las complicaciones de la PVE, además de aprovechar el efecto sinérgico de la RE-Y90 en la hipertrofia contralateral.

Una indicación muy interesante de la RE-Y90 en pacientes con CHC candidato a trasplante es incrementar el TTP permitiendo que permanezca en las listas de espera de trasplante^{66,83}. En este sentido, y aunque resulta de gran valor disponer de información sobre los tiempos TTP y TTLP, estos datos se aportan en pocos estudios. El TTP sólo se incluyó en tres estudios comparativos sobre RE-Y90 en CHC y osciló de 13-33 meses para RE-Y90 frente a 6,8-12,8 meses para TACE; y un único artículo daba el TTLP que fue de 48,6 meses con RE-Y90 frente a 19,6 meses de TACE.

Para pacientes con lesiones hepáticas secundarias a CCR, la evidencia analizada ha incluido 3 ECAs y 12 cohortes no comparativas en las que se estudiaba el papel de la RE-Y90 para tratar dichas metástasis no candidatas a otros tratamientos curativos como resección o RFA. En 12 (80 %) de los 15 estudios se emplearon microesferas de resina y sólo en los 3 restantes se emplearon las de vidrio. Para el total de pacientes con CCR, la RE-Y90 fue más efectiva en cuanto a respuesta tumoral que el tratamiento estándar (RR agregado de 1,67; $p = 0,001$), tal como se pudo determinar con el meta-análisis y en concreto, cuando se comparaba la RE-Y90 con QT sistémica, donde la RE-Y90 conseguía una tasa de control de enfermedad significativamente superior (RR agregado de 1,95 (IC 95 %: 1,23-2,99; $p = 0,002$). No obstante, es preciso señalar que los fármacos empleados como quimioterápicos en estos pacientes actualmente han sido sustituidos por otros nuevos como las fluoropirimidinas, el irinotecan y los agentes biológicos. Además, se trata únicamente de dos artículos por lo que es necesario interpretar con cautela estos resultados y esperar a disponer de más datos con un número mayor de estudios y de pacientes para poder comprobar la superioridad de la RE-Y90.

En los tres estudios comparativos en pacientes con metástasis de CCR, se encontró que el TTP conseguido por la RE-Y90 osciló entre 4,5 a 18,6 meses frente a los 2,1-5,9 meses en que progresaba la enfermedad en los pacientes tratados con QT sistémica. Sólo dos trabajos dieron el TTLP; en uno de ellos, los pacientes sometidos a RE-Y90 el TTLP fue de 15,9 meses frente a los 9,7 meses de los tratados con QT; en el otro estudio este tiempo fue de 5,5 vs 2,1 meses.

Los estudios no comparativos en pacientes con metástasis de CCR permitieron observar tasas de control de la enfermedad que oscilaban entre un 66 %-89 % dependiendo de los criterios utilizados para valorar la respuesta tumoral. Y se alcanzó

una supervivencia global de 14 meses (DE: 5,3), TTP medio de 6,4 meses (DE: 5,3) y TTLP medio de 8,2 meses (DE: 5,5). La mortalidad global fue del 68%.

Para el estudio de la RE-Y90 en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de mama refractarias a QT sistémica y no candidatas a cirugía ni RFA, sólo se han podido revisar cohortes no comparativas, donde las microesferas empleadas eran de resina en su mayoría, y en todos ellos la RE-Y90 estaba indicada como tratamiento de rescate. El número de pacientes considerados ha sido escaso, pues los artículos incluyeron entre 30-75 pacientes. La respuesta tumoral a la RE-Y90 fue del 77 % y en las pacientes en las que se disponía de PET-FDG, aplicando los criterios PERCIST, esta tasa de control de enfermedad llegaba al 85,5 %. La supervivencia global fue de 10,6 meses (DE: 4,3), el TTP y TTLP medios fueron de 5,8 meses, y la mortalidad total del 41 %.

Posiblemente, lo más conveniente para estos pacientes sería asociar la RE-Y90 con QT sistémica y/o tratamiento hormonal. Algo que falta por determinar es la dosis de Y-90 puesto que las metástasis de carcinoma de mama son hipervasculares por lo que es muy probable que la proporción de microesferas que alcanzan el tumor sea mayor.

Como tratamiento de las metástasis hepáticas de NETs no resecables o refractarias a otros fármacos, sólo se pudo localizar un artículo¹⁰² comparativo donde se estudiaba la RE-Y90 frente a DEB-TACE con partículas liberadoras de doxorubicina. Los otros seis estudios eran no comparativos. El número de pacientes incluidos en estos estudios fue muy pequeño, oscilando entre 15-42. La respuesta tumoral a la RE-Y90 osciló entre 60 %-90 %, la supervivencia global media fue de 37 % (DE:3,3) y la mortalidad del 32 %.

Para el tratamiento del CCIH no resecable con RE, la evidencia analizada procede de estudios no comparativos, con un tamaño muestral pequeño (entre 25-46 pacientes). La respuesta tumoral a la RE-Y90 osciló entre 78 %-100 % dependiendo de los criterios utilizados para su valoración, la supervivencia global fue de casi 15 meses (DE: 5,3) y la mortalidad del 72 %. Para estos CCIH sin posibilidad de tratamiento curativo algunos autores^{183,184} proponían que la RE-Y90 pudiera ser la primera opción terapéutica antes que la TACE por las ventajas que ofrece como menor número de sesiones (1 o 2 frente a las 4-10 que son necesarias con TACE), que durante el tratamiento el paciente mantiene una mejor calidad de vida y que se dañan menos las arterias hepáticas, de modo que si falla la RE-Y90 será posible utilizar la TACE como segunda línea terapéutica. Recientemente se ha publicado el protocolo de un ensayo clínico randomizado y prospectivo para comparar la efectividad de la DEB-TACE frente a RE-Y90⁴⁵. Se está a la espera de la publicación de estos resultados.

Toxicidad. Eventos adversos

En general, en la literatura revisada se acepta que la RE-Y90 es un procedimiento seguro y bien tolerado por los pacientes, y que se asocia a una toxicidad relativamente aceptable. Los EA relacionados con el tratamiento pueden clasificarse en eventos clínicos, los de toxicidad bioquímica y hematológicos. En general, se presentan en los primeros 30 días y casi todos se resuelven de forma espontánea o con tratamiento sintomático. Es importante que se realice un seguimiento mínimo de 3-6 meses¹¹⁵ para valorar la aparición de los EA y su relación con la RE-Y90. Probablemente, los EA fueron más frecuentes en los primeros años de uso clínico de la RE-Y90 mientras

que la experiencia acumulada y el desarrollo y seguimiento de guías con recomendaciones basadas en la evidencia y en la opinión de expertos para una selección más estricta del paciente y una aplicación más rigurosa del procedimiento, ha hecho disminuir el riesgo de presentación de EA e incrementado la seguridad de la RE-Y90.

En cuanto a la toxicidad asociada a la RE-Y90 y TACE, en la presente revisión no se han encontrado grandes diferencias. Entre los EA leves a moderados se incluye el síndrome post-embolización que cursa con fatiga, fiebre, dolor abdominal y náuseas, y elevación transitoria de las transaminasas. Aunque la literatura menciona una mayor probabilidad de aparición de este síndrome en los pacientes tratados con TACE^{185,186} en esta revisión, el porcentaje de pacientes afectados ha sido similar (19%). En todo caso, este síndrome suele resolverse en 3 a 7 días, no requiere hospitalización y se ha relacionado con más frecuencia con la utilización de microesferas de resina, no con las de vidrio. Para evitar o minimizar estos síntomas se recomienda la toma de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H-2 desde el día previo a la RE-Y90 hasta los 30 días después para reducir la irritación gastrointestinal^{174,187}.

Casi el triple de los pacientes tratados con RE-Y90 presentó fatiga leve. A veces se produce una leve a moderada linfopenia pero sin que se asocie a un incremento en la susceptibilidad a las infecciones. En los trabajos revisados para esta revisión, el porcentaje de linfopenia fue del 6 % frente a ningún caso en los tratados con TACE. Otras veces esta linfopenia es intensa y duradera (puede prolongarse hasta más de un año), de rápido desarrollo pero sin repercusión clínica, sólo se observa como hallazgo de laboratorio. La linfopenia se ha descrito más frecuentemente en los pacientes con CHC tratados con microesferas de vidrio¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

Coincidiendo con lo publicado hasta ahora, las complicaciones agudas severas del tipo de hepatitis isquémica o úlcera gastrointestinal, que suelen presentar dolor abdominal inmediatamente después de la RE, han sido muy poco frecuentes. Se deben al paso inadvertido de microesferas marcadas a otros órganos abdominales. Para intentar evitarlo se recomienda la embolización profiláctica de los vasos extrahepáticos además de administrar inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H2 como parte del protocolo, desde el día anterior a administrar las microesferas y durante un mes. Estas ulceraciones gastrointestinales parecen ocasionarse con más frecuencia si las microesferas utilizadas son las de resina¹⁹¹ con las que resulta mayor la probabilidad de reflujo hacia las arterias colaterales hacia el estómago, duodeno o páncreas.

Las complicaciones severas tardías se producen como consecuencia de la irradiación de otros órganos, ocasionando neumonitis, colecistitis y hepatitis post-radiación pueden llegar a ser muy graves, pero son poco frecuentes. En general, más del 90 % de los pacientes recibe dosis de radiación sobre el pulmón inferiores a 20 Gy y la neumonitis aparece por dosis acumuladas superiores a 50 Gy, que sólo se alcanza con tratamientos múltiples¹⁹². Las diferentes complicaciones biliares fueron estudiadas Atassi y cols¹⁹³ en una cohorte de 327 pacientes tratados con Thera-Spheres, de los que 33 (10,1 %) desarrollaron secuelas biliares y 6 (1,8 %) requirieron tratamiento quirúrgico (drenaje o colecistectomía). Describieron una mayor incidencia de necrosis biliar en pacientes con metástasis hepáticas en comparación a pacientes con CHC, que fue explicada por los autores como debida a la hipertrofia del plexo peribiliar en los casos de cirrosis y al tratamiento previo con QT en los pacientes con metástasis. Otros trabajos mencionaron la posibilidad de que el daño biliar asociado

a la RE-Y90 tuviera relación al tamaño de las microesferas de resina (20-60 μm), muy similar al del plexo peribiliar (unos 30 μm)¹⁹⁴.

La toxicidad hepática es, quizás, el evento más grave. En ocasiones, y dado que muchos de estos pacientes tienen una cirrosis de base, resulta difícil discriminar las alteraciones en la función hepática debidas al daño ocasionado por la RE-Y90 y las generadas por la propia evolución de la enfermedad. La REILD ocasiona síntomas como ascitis e ictericia en ausencia de progresión del tumor ni oclusión de los conductos biliares, y un incremento en las transaminasas y fosfatasa alcalina, y se suele producir entre 4 y 8 semanas después de la RE. Suele producir un deterioro transitorio aunque, en ocasiones, puede llegar a un fallo hepático. Parece que el umbral para el desarrollo de hepatitis por radiación en pacientes cirróticos estaría en 70 Gy. De hecho, parece que la tolerancia del tejido hepático a la radiación depende de la situación hepática inicial (nivel de bilirrubina basal o del Child-Pugh)¹⁹⁵ siendo mayor la probabilidad de que se produzca REILD cuando existe patología hepática de base, como ocurre en los CHC desarrollados sobre un cuadro de hepatitis B, C o alcohólica, o cuando el hígado ha sido sometido a tratamientos previos. Esta complicación parece que podría evitarse reduciendo las dosis de Y90, utilizando algunos medicamentos como el ácido ursodesoxicólico y la metilprednisolona y postponiendo una eventual QT^{196,197}.

En muchos artículos se recoge la toxicidad serológica en el sentido de incremento de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina, y de reducción de los niveles de albuminemia. El aumento en los niveles de bilirrubina se considera un marcador subrogado de la hepatotoxicidad que puede ocasionar el tratamiento con RE-Y90. Se interpreta como un signo de descompensación o fallo hepático y este puede ser debido bien al crecimiento o diseminación del tumor, o a un empeoramiento de la cirrosis, o bien puede ser un efecto adverso agudo o tardío de la RE-Y90. La fosfatasa alcalina no es un marcador específico de enfermedad hepática, sino que puede ser motivado por otras patologías, no necesariamente se puede atribuir a daño hepático secuela de la RE-Y90¹⁴².

En pacientes con CHC, la existencia de cirrosis aumenta las posibilidades de toxicidad, de ahí la necesidad de que en estos casos se cumplan de forma estricta los criterios de inclusión, que se realice una planificación previa correcta, se utilicen modelos conservadores para el cálculo de la dosis y se administren las microesferas de la forma más selectiva posible. Todo ello contribuiría a reducir el riesgo de sufrir estos eventos severos¹⁹⁸. Otros potenciales riesgos son la infección y la reacción alérgica al contraste, como en cualquier otro procedimiento de arteriografía.

En esta revisión, en los estudios que comparaban la RE-Y90 con sorafenib, se detectó un mayor porcentaje de pacientes que se vieron afectados por el síndrome mano-pie (30 % vs 3 %), además de otros EA propios del medicamento como el rash cutáneo o la hipertensión arterial pero también mayor anorexia, diarrea y disfunción hepática. Otros estudios publicados mencionan, que la RE-Y90 ocasiona menos toxicidad que el sorafenib; de hecho, los EA asociados a este fármaco llevan a abandonar el tratamiento a un tercio de los pacientes¹⁹⁹. En cambio, los resultados sobre seguridad correspondientes al estudio SORAMIC parecen similares para ambos grupos de pacientes, tanto los tratados sólo con sorafenib como los que recibieron RE-Y90. Se ha observado una respuesta tumoral más favorable cuando el sorafenib se administra después de la radiación y esto parece ser debido a que el fármaco bloquearía la sobreexpresión del VEGF ocurrida a consecuencia de la radiación y que se asocia a un peor pronóstico en pacientes con CHC²⁰⁰.

La mortalidad asociada al propio procedimiento de la RE-Y90 ha sido muy baja (entre 0 %-0,3 %), aunque este dato no se ha aportado en la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión.

Calidad de vida

La calidad de vida de los pacientes con metástasis de CCR tras ser tratados con RE-Y90 se ha estudiado en sólo 3 trabajos. En dos ECAs^{78,101} se constató que no existían diferencias entre la calidad de vida de los pacientes tratados con RE-Y90 frente el tratamiento estándar mientras que un tercer estudio¹²⁷, no comparativo, observaba una reducción significativa de la ansiedad a las 6 semanas de seguimiento. Dos estudios^{92,106} sobre RE-Y90 en pacientes con CHC incluían datos de calidad de vida. Kolligs y cols⁹² descartaron diferencias en la calidad de vida entre los pacientes tratados con RE-Y90 y los tratados con TACE. No se dispone de datos sobre calidad de vida de pacientes con metástasis de cáncer de mama, NETs ni con CCIH.

Se está a la espera de los resultados generados de algunos ensayos clínicos, aún en desarrollo, que puedan aportar información de calidad, metodológicamente no sesgada, sobre la efectividad de la RE-Y90 en el tratamiento de neoplasias intrahepáticas, ofreciendo información sobre las principales medidas de resultado así como la repercusión de este tratamiento en la calidad de vida de los pacientes.

2. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La evaluación de la calidad de los tres ECAs^{78,100,101} sobre RE-Y90 para el tratamiento de pacientes con CCR permitió descartar la presencia de sesgos de selección y desgaste. En los tres estudios se generó de forma adecuada la selección de la asignación evitando así el posible sesgo de selección de los pacientes. Los tres estudios realizaron un análisis por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes que empezaron al inicio del estudio y ofrecieron información sobre los resultados con datos incompletos. Dos^{78,101} de estos ECAs realizaron correctamente la ocultación en la asignación mientras que en el trabajo de Hendlisz y cols¹⁰⁰ no quedaba claro el sistema utilizado. La presencia de otros sesgos como el cegamiento de pacientes y personal, el cegamiento de los evaluadores y la notificación de resultados se controló de forma variable entre los tres estudios. La fuente de financiación del estudio sólo quedó expresada claramente en el trabajo de Hendlisz y cols¹⁰⁰.

Para los dos^{92,93} estudios comparativos, controlados y randomizados que trataban sobre la RE-Y90 en el tratamiento de pacientes con CHC, la mayoría de los ítems fueron evaluados, a juicio de los revisores, como de incierta calidad metodológica.

3. OTROS ESTUDIOS SIMILARES. ACUERDOS Y DESACUERDOS

IETS y RS

Diversas instituciones han elaborado informes de ETS con el objetivo de evaluar la seguridad y efectividad de la RE-Y90, y que se recuperaron en la búsqueda realizada para la presente revisión. En varios informes se incluyó un análisis de coste-efectividad y otros tenían como objetivo generar información para ayudar a las autoridades sanitarias pertinentes en la toma decisiones sobre el reembolso o inclusión de la

RE-Y90 en la cartera de servicios del país correspondiente. En general, estos IETS coinciden en afirmar que la RE-Y90 es un procedimiento seguro pero existe diversidad en las conclusiones sobre su efectividad terapéutica en pacientes con tumores hepáticos.

El MSCA (Medical Services Advisory Committee) de Australia ha elaborado varios informes en los años 2002²⁰¹, 2005²⁰² y 2012²⁰³. El primero, con el objetivo de estudiar el uso de SIR-Spheres para tratamiento de metástasis hepáticas no resecables de CCR en ausencia de enfermedad extrahepática, en combinación con HAC o QT sistémica. Los otros dos informes posteriores tenían como objetivo investigar la utilidad terapéutica, seguridad y coste-efectividad de las SIR-Spheres solas o en combinación con QT, en metástasis de CCR no resecables ni candidatas a ablación, y en el CHC no resecable ni candidato a ablación en comparación a TACE. Incluyeron 8 estudios de cohortes y 2 ECAs para estudiar la seguridad, y dos ECAs y 4 estudios no controlados para estudiar la efectividad en mCCR y 2 series de casos para CHC. Para metástasis de CCR, existía sólo la misma información que habían considerado en el anterior informe realizado por MSAC en el 2002. Existía escasa información sobre el uso de SIR-Spheres en CHC: sólo se disponía de la información de dos estudios no comparativos. Sobre seguridad y efectos adversos de este procedimiento los autores consideraron que existía una escasa evidencia pero se detectaron 7 fallecimientos relacionados con la RE-Y90 y una mayor frecuencia de EA de grados 3-4 en el grupo de tratamiento que incluía RE-Y90.

Por todo ello, se recomendó la inclusión de SIR-Spheres entre los procedimientos reembolsables en pacientes con metástasis de CCR no resecables y no candidatas a ablación, como primera línea terapéutica en combinación con QT basada en 5FU+LV, mientras que no se recomendó este tratamiento para CHC.

Para tratamiento de metástasis de CCR, realizaron un estudio de coste-efectividad comparando SIR-Spheres con QT (FOLFOX6 y FOLFIRI) frente a QT sola y se encontró que el coste por año de vida ganado variaba de \$8.000 en el mejor escenario a \$133.653 en el peor, cuando se comparaba con QT sola. No se encontraron suficientes datos en CHC para estimar el coste-efectividad.

La Canadian Agency for Drug and Technologies in Health ha publicado varios informes rápidos sobre RE. En 2011 elaboraron uno²⁰⁴ con el fin de estudiar la efectividad clínica y el coste-efectividad de la RE-Y90 en tumores hepáticos primarios y/o secundarios. Basándose en la evidencia existente, consideraron que este procedimiento era seguro y efectivo aunque no era posible afirmar que fuera más efectivo que la TACE en cuanto a supervivencia global. Reconocieron su utilidad junto a QT sistémica y su uso en pacientes refractarios a otros tratamientos. En febrero de 2016 publicaron una actualización²⁰⁵ de ese primer informe, con evidencia basada en las 11 revisiones sistemáticas y meta-análisis identificados en la búsqueda. Se consideró segura, efectiva y coste-efectiva para el tratamiento de tumores hepáticos. También incluyeron una evaluación económica comparando la RE-Y90 frente a la DEB-TACE con doxorubicina, y encontraron que el coste de la RE-Y90 era de \$25,243 y el de TACE de \$13,400. Aunque ambas técnicas eran seguras y efectiva, los autores resaltaron la ausencia de datos suficientes en aspectos como las indicaciones y selección de los pacientes para reconocer la más indicada.

El informe de Rizell y Cols²⁰⁶ para el Centro de ETS del Sahlgrenska University Hospital, Suecia, tenía como objetivo estudiar la seguridad y efectividad de la RE-Y90

en CHC y metástasis hepáticas de CCR frente al tratamiento convencional y analizar su coste. Se aplicó el sistema GRADE^{207,208} de valoración de la evidencia y graduación de la fuerza de las recomendaciones a los artículos originales incluidos en su revisión. Para ambas indicaciones clínicas se encontró una toxicidad relativamente elevada y algunos casos de fallecimientos directamente relacionados con la RE-Y90. En relación al incremento de la supervivencia en CHC y metástasis de CCR el nivel de evidencia fue muy bajo. Y sobre la efectividad en cuanto a respuesta tumoral, los autores también consideraron que existía un bajo nivel de evidencia en el tratamiento de metástasis de CCR y muy bajo para CHC. Este informe terminaba concluyendo que la RE-Y90 utilizada en sustitución de la TACE en pacientes con CHC y en combinación con la QT sistémica en pacientes con metástasis de CCR, suponía un incremento significativo anual de costes de 800.000 a 1.000.000 €.

El trabajo de Nachtnebel y cols²⁰⁹, para el Ludwig Boltzmann Institute (LBI-HTA) de Austria, estudió la RE-Y90 como alternativa a otras terapias en pacientes con CHC o metástasis hepáticas de CCR. Tras aplicar, también, el sistema GRADE para valorar los artículos, los autores recomendaron la inclusión de SIR-Spheres[®] aunque con restricciones y, en cambio, no recomendaron la inclusión de la RE-Y90 con TheraSphere[®] para el tratamiento de CHC en la cartera de servicios, dado que consideraron que no existía suficiente evidencia para evaluar la eficacia y seguridad de esta tecnología en comparación a otros tratamientos disponibles. Concluyeron que la evidencia existente indicaba que la RE-Y90 era más eficaz y tan segura como otras opciones terapéuticas para el tratamiento de las metástasis de CCR pero debía aplicarse bajo un control estricto.

La evaluación realizada por Higgins y cols²¹⁰ tenía la finalidad de determinar si la RE-Y90 debía ser financiada con fondos públicos y ser incluida en la cartera de servicios del Sistema de Salud de Alberta. Se estudió su efectividad/eficacia y seguridad en comparación al tratamiento estándar de pacientes con neoplasias hepáticas primarias o secundarias, de CCR o NETs. Realizaron un meta-análisis de datos publicados en los estudios de cohortes sobre supervivencia media y respuesta tumoral, y un análisis de coste-efectividad, además de las implicaciones sociales, éticas y legislativas y las económicas. Concluyeron que la RE-Y90 parecía tan segura como la TACE y sorafenib para CHC intermedio y avanzado, respectivamente, que era tan segura como la QT sistémica o regional en pacientes con metástasis de CCR, y también segura en pacientes con metástasis de NETs. La supervivencia, respuesta radiológica y calidad de vida fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con RE. El MA concluyó que era efectivo en pacientes con trombosis portal con buena función hepática y shunt hepato-pulmonar < 20 %, y en los refractarios a QT. La RE-Y90 podía estar indicada para reducir el estadio tumoral de modo que el paciente se convirtiera en candidato a cirugía o mantenerle en lista de espera hasta el trasplante. Consideraron los autores que la RE-Y90 no debía emplearse como primera línea terapéutica en metástasis de CCR ni de NETs. Por último, que la RE-Y90 no era coste-efectiva comparada con el tratamiento convencional en CHC en mCCR.

NICE elaboró informe²¹¹ basado en una revisión rápida de la literatura y opinión de expertos para estudiar la seguridad y efectividad de la RE-Y90, sola o en combinación con QT, para el tratamiento de metástasis hepáticas no resecables de CCR. Concluyeron que existía evidencia sobre la seguridad de la RE-Y90; que en pacientes previamente tratados, existía evidencia de que este tratamiento prolongaba el TTP pero que se necesitaba más evidencia sobre su efecto en supervivencia y

calidad de vida; y que en pacientes no tratados previamente, no existía suficiente evidencia sobre la efectividad de la RE-Y90 por lo que recomendaban utilizar la RE-Y90 sólo en pacientes en ensayos clínicos.

El NHS publicó un IETS en enero del 2014²¹² sobre las diversas terapias ablativas para el tratamiento de metástasis hepáticas. Sobre RE-Y90 sólo incluyeron los mismos tres ECAs incluidos en la presente revisión en pacientes con metástasis de CCR. Resaltaron que existía insuficiente evidencia que comparara todas las tecnologías y ofreciera resultados de efectividad, calidad de vida y de costes para cada uno de ellos.

En agosto del 2015, la Red Internacional EuroScan consideró a la RE-Y90 como una nueva modalidad para el tratamiento de tumores hepáticos²¹³. La evidencia analizada para elaborar este informe se limitaba a los tres ECAs de RE-Y90 en metástasis de CCR ya mencionados e incluidos en la presente revisión, y los autores concluían considerando a la RE-Y90 como una tecnología prometedora con potenciales beneficios para el tratamiento de estos tumores.

Entre las revisiones sistemáticas sobre RE-Y90 en patología tumoral hepática, destaca la publicada recientemente por la Colaboración Cochrane²¹⁴ sobre beneficios y daños de la RE-Y90, sola o asociada a otros tratamientos locales o sistémicos, en comparación a otros tratamientos en CHC no resecable. Tras una exhaustiva búsqueda sólo se seleccionaron 2 estudios, ambos ensayos clínicos randomizados. En uno de ellos se encontró que una sola sesión de RE-Y90 parecía tan segura como múltiples sesiones de TACE en CHC intermedio y ambos tratamientos alcanzaron similar impacto en la calidad de vida del paciente. El otro estudio se trataba de un análisis parcial de un ensayo todavía en marcha en el que se concluía que la RE-Y90 asociada a sorafenib era igual de bien tolerada por el paciente que el sorafenib solo en el tratamiento del CHC avanzado. Ambos ensayos fueron considerados de baja calidad por gran riesgo de sesgo.

En 2009, la Cochrane había publicado otra revisión sistemática sobre RE-Y90 en pacientes con metástasis no resecables de CCR²¹⁵. Concluyeron que la evidencia que aportaron los dos ECAs^{78,101} seleccionados no era suficiente para determinar el papel de la RE-Y90 en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, y recomendaban aplicar la RE-Y90 sólo en el contexto de ensayos clínicos.

Encuesta sobre la utilización de RE-Y90

En el proceso de búsqueda de esta revisión se localizó una publicación basada en una encuesta sobre el uso de RE-Y90. Se trata del artículo de Powerski y cols²¹⁶ que recoge la encuesta realizada con el objetivo de identificar y analizar las diferencias en el uso de la RE-Y90 en los diferentes centros europeos. Los autores habían elaborado un cuestionario de 23 preguntas, agrupadas en 4 grandes bloques relativos al centro donde se realizaba la RE-Y90, la evaluación del paciente preintervención, el procedimiento en sí mismo y los cuidados o seguimiento posterior del paciente. En enero de 2011, este cuestionario se envió a 45 centros europeos. El porcentaje de respuesta fue del 62,2 % (28 centros de los 45). Este artículo pone de manifiesto que, aunque se dan algunas coincidencias, existen diferencias marcadas entre centros en algunos elementos significativos del proceso de preparación y/o administración de las microesferas y en el manejo del paciente tratado con RE-Y90.

El 68 % utilizaba sólo SIR-Spheres®, un 7 % sólo TheraSphere® y un 25 % de los centros empleaba ambas. Diecinueve de 27 centros (70 %) utilizaban la RE-Y90 para

tratamiento de metástasis de CCR como indicación clínica más frecuente y 9 de 27 (33 %), para tratamiento del CHC. La presencia de *shunt* arterioportal no se consideraba contraindicación para la RE-Y90 en el 44 % de los centros. En la mayoría (70 %) tampoco era una contraindicación que se hubiera administrado TACE o TAE antes de la RE. Un 80 % de los centros utilizaba el porcentaje del 20% como límite para el *shunt* hepato-pulmonar.

El 71 % realizaba embolización preventiva de la arteria gastroduodenal cuando había flujo sanguíneo anterógrado. En un 59 % de centros se embolizaba la arteria gástrica derecha y en un 41 %, la arteria cística.

El 88 % de los centros recomendaba el ingreso hospitalario del paciente para la administración de la RE-Y90 y en hasta un 54 % de centros, el paciente permanecía ingresado en el hospital durante 2-3 días.

De forma profiláctica, un 61 % utilizaba esteroides, un 54 % antieméticos y un 69 % inhibidores de la bomba de protones. Sólo el 8 % utilizaba antibióticos profilácticos. Se recogieron muchas diferencias en la forma de administrar la RE: 3 centros inyectaban las microesferas en la arteria hepática común; un 52 % introducía de forma separada las microesferas: primero, en la arteria hepática derecha, luego en la izquierda, pero en la misma sesión; y un 33 %, por el contrario, separaba estas dos infusiones al menos 4 semanas. También había grandes diferencias en cuanto al tiempo que debía transcurrir entre la administración de QT y la RE-Y90, tanto en el tiempo antes como después de la RE-Y90.

El tratamiento posterior a la RE-Y90 también variaba de unos centros a otros. Algunos sugerían utilizar tratamiento sintomático a demanda; otros, recomendaban utilizar inhibidores de la bomba de protones durante 1-6 semanas. El seguimiento por imagen se recomendaba iniciarlo a las 6 semanas con PET-CT y RM, aunque también muchos centros realizaban sólo seguimiento con CT.

Estudios de costes

Aunque el análisis de costes sobre la RE-Y90 en tumores hepáticos no era el objetivo de esta revisión, la búsqueda de la literatura realizada no excluía artículos sobre este aspecto y esto ha permitido comprobar que, hasta el momento, no existen muchos análisis económicos sobre RE.

Lance y Cols²¹⁷ encontraron que los costes asociados a la RE-Y90 para el tratamiento del CHC eran significativamente inferiores a los de la TACE debido a que el número medio de días de hospital de los pacientes tratados con TACE era mayor al de los tratados con RE-Y90 ($3,5 \pm 0,7$ vs $0,5 \pm 0,2$; $p < 0,001$) y también lo era el número de readmisiones ($7,9 \pm 1,7$ vs $6,6 \pm 0,6$; $p < 0,03$). Además, aunque el porcentaje de pacientes que sufría síndrome postembolización era similar para ambos procedimientos, resultaba significativamente más severo en el grupo de los tratados con TACE, que requerían, en muchos casos, una nueva hospitalización y el consiguiente tratamiento.

Rostambeigi y Cols²¹⁸ estudiaron el coste-efectividad de la RE-Y90 en comparación con la cTACE en pacientes con CHC no resecable, realizando una modelización de un caso base y tomando los costes de Medicare. El coste medio por paciente se estimó en \$32,907 al año. Considerando una prevalencia media anual de 13.824 casos en EEUU, el coste total estimado ascendería a 454,9 millones para el 2006. Los datos de

los costes se obtuvieron a partir de una revisión sistemática de la literatura comprendida entre los años 2003 a 2013. El coste de la TACE fue de \$17,000, el de la RE-Y90 bilobar fue de \$48,000 y el de la RE-Y90 unilobar, de \$31,000. La supervivencia de pacientes BCLA-A y BCLC-B fue mayor en los tratados con TACE mientras que en los pacientes con CHC clase BCLC-C resultó mayor en los sometidos a RE-Y90 (13 vs 17 meses, $p = 0,001$). El ratio coste-efectividad incremental de la RE-Y90 sobre la TACE para este subgrupo C fue de \$360 por mes por lo que los autores consideraron que los costes de la RE-Y90 estarían justificados para los pacientes con CHC avanzado.

Otro trabajo²¹⁹ realizado en cuatro centros italianos, establecía que el coste por paciente con CHC no resecable era de 26.106,08 € con RE-Y90, de 13.418,49 € con TACE y de 12.214,54 € con sorafenib.

Recientemente se ha publicado un estudio sobre el coste efectividad de la RE-Y90 en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas no operables de CCR frente al BSC (*best supportive care*), realizado en el NHS británico²²⁰. Se constató un aumento en la supervivencia de 1,12 años (de 2,09 vs 0,97 años), un incremento en los años de vida ajustados por calidad (QALYs) de 0,81 (de 1.50 vs 0,69) y un coste asociado de £35.487 de la RE-Y90 vs £12.730 del BSC. El coste por QALY fue de £28.216 y el coste por año de vida de £20.323; el análisis de sensibilidad oscilaba entre £25.015 y £28.817.

Otro trabajo sobre costes publicado, hasta la fecha, como *abstract* de congreso es el trabajo de Cosimelli y cols²²¹, donde también la RE-Y90 en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de CCR resultó coste efectiva frente al BSC. Los autores reportaron un aumento en la supervivencia de 1,35 (2,12 vs 0,98) años de vida ganados, y 0,83 (1,52-0,70) QALYs ganados. La RE-Y90 suponía un aumento en costes de 24.626 € (39.973 € vs 15.347 €) lo que resultaba en un coste por QALY de 29.850 €. El análisis de sensibilidad mostraba una probabilidad del 97 % de que la RE-Y90 fuera coste-efectiva para un threshold de 50.000 € por QALY.

Para Wasan²²² la RE-Y90 resultaba más coste-efectiva que otros tratamientos loco-regionales o sistémicos empleados para el tratamiento del CHC y de las metástasis de CCR.

Como ya se ha señalado anteriormente, varios IETS han incluido estudios de costes sobre RE-Y90. En el informe de Tecnologías Emergentes publicado por la Agencia Canadiense CADHT en 2007²²³, se decía que el coste de cada tratamiento con ThereSphere® en el mercado norteamericano era de 13.000 \$ y el de SIR-Spheres® de 14,000 \$. En estas cifras no se incluían los costes asociados a la administración del procedimiento ni al seguimiento del paciente. Y en el del 2016 la evaluación económica²⁰⁵ comparaba la RE-Y90 frente a la DEB-TACE con doxorubicina, y encontraron que el coste del la RE-Y90 era de \$25,243 y el de TACE de \$13,400. El informe²⁰² del MSAC de 2005 incluía un modelo de coste-efectividad de las SIR-Spheres® asociada a QT (FOLFOX6 y FOLFIRI) frente a QT sola para el tratamiento de metástasis de CCR y se concluía que el coste por año de vida ganado variaba de 8.000 \$ en el mejor escenario a 133.653 \$ en el peor escenario. Sin embargo, no había datos suficientes para estimar el coste-efectividad de la RE-Y90 en pacientes con CHC.

Ray y cols²²⁴ realizaron un análisis de costes desde la perspectiva del pagador con el objetivo de identificar si alguno de los tres procedimientos intervencionistas (TACE, RFA y RE) que se emplean en el manejo del CHC era ventajoso. Construyeron un árbol de decisión y un modelo de simulación de Monte Carlo para comparar las alternativas. La RFA resultó menos costosa que las otras dos técnicas en todos los

escenarios pero en algunas situaciones clínicas no se pudo utilizar la RFA y por este motivo, compararon después sólo la TACE y la RE-Y90. El análisis de sensibilidad demostró que la variable de mayor relevancia en los costes de estas técnicas loco-regionales era el número de veces que fuera necesario repetir el tratamiento (\$9,362 de la RFA vs \$30,107 de la cTACE vs \$35,629 de la RE-Y90; $p < 0,001$). Una única sesión de TACE es menos costosa que la RE-Y90 pero, generalmente, es necesario administrar varias sesiones de TACE, de ahí que en estos casos, la RE-Y90 sería más ventajosa desde el punto de vista económico. Aunque en la mayoría de las simulaciones la cTACE resultaba menos costosa que la RE, el caso contrario se dio hasta en un 33,4 % de las simulaciones. Los autores remarcaron la importancia de que la RE-Y90 fuera administrada por un radiólogo intervencionista experimentado.

Desde el punto de vista económico, la RE-Y90 parece hasta tres veces más costosa que la TACE. Sin embargo, los pacientes sometidos a ésta última necesitan varias sesiones de tratamiento mientras que con RE-Y90 suele ser suficiente una sesión. En el trabajo de Mazzaferro y cols¹⁰⁹ se decía que el 60 % de los pacientes tratados con TACE recibía múltiples tratamientos, mientras que el 70 % de los tratados con RE-Y90 sólo habían necesitado una sesión. Además del número de sesiones, el hecho de que la TACE requiera ingreso supone un mayor gasto. Por esto sería interesante establecer el coste-efectividad de cada procedimiento. Por otro lado, es importante tener en consideración las complicaciones que cada tecnología puede generar, su grado de severidad, y si requieren o no tratamiento y qué tipo de intervención, pues todo ello contribuiría a incrementar los costes económicos además de afectar a la calidad de vida y preferencias del paciente.

4. LIMITACIONES. POTENCIALES SESGOS DE ESTA REVISIÓN

Los autores reconocen la presencia de algunas limitaciones en este trabajo.

Se han incluido estudios comparativos RE-Y90 y el tratamiento estándar, buscando obtener los artículos de mejor calidad metodológica y resultados comparativos que, además, permitieran realizar meta-análisis pero el número de artículos fue escaso, incluían un número pequeño de pacientes y adolecen de algunos defectos metodológicos. Esto lleva a reconocer que los resultados obtenidos en esta revisión deben considerarse con cautela y dificulta establecer conclusiones definitivas. En todos los estudios comparativos, se decía de forma explícita que los grupos eran comparables pero el trabajo de Carr y cols⁹⁷ incluyó dos cohortes secuenciales, con un número significativamente superior de pacientes tratados con TACE (N = 691) frente a los que había recibido RE-Y90 (N = 99), por lo que no puede descartarse la presencia de sesgos. En el trabajo de Kooby y cols⁹⁸ la RE-Y90 y la TACE se estudiaron de forma prospectiva desde el 2003 al 2006, pero anteriormente, desde 1996 se habían realizado varias TACE que fueron revisadas de manera retrospectiva a partir de la base de datos del centro participante en este estudio.

Para pacientes con metástasis de cáncer de mama, melanoma, CCIH y otros tumores no se localizaron estudios comparativos que analizaran la RE-Y90 frente a otros tratamientos. Por este motivo, una limitación de este trabajo reside en el propio diseño de los estudios incluidos ya que se decidió incluir otros estudios no comparativos. No obstante, esta decisión de considerar los no comparativos se tomó con una doble finalidad: por un lado, aportar información sobre este procedimiento terapéutico en otros tumores para los que no existían estudios controlados y

randomizados y, por otro lado, poder considerar todos los estudios donde se mencionaran complicaciones y eventos adversos asociados a la RE. Aunque se acepta que los ECA son el valor de referencia (*gold standard*) para la investigación de la efectividad de las intervenciones, no son la herramienta óptima para detectar eventos adversos puesto que estos pueden ser poco frecuentes, a veces afectan sólo en un grupo específico de personas, o pueden tener un desarrollo o evolución lentos y manifestarse clínicamente cuando ya los ECAs han finalizado⁸⁴. Por otro lado, para tecnologías nuevas es frecuente que no haya transcurrido suficiente tiempo para que se publiquen resultados de ECAs.

Con el fin de reducir el impacto de los estudios comparativos no-randomizados en el resultado final, se decidió realizar el meta-análisis utilizando el modelo de efectos aleatorios, más conservador.

Entre las cohortes seleccionados, la mayoría eran prospectivas pero también se incluyeron algunas eran retrospectivas, con su inherente sesgo de selección de pacientes.

Por otro lado, es necesario señalar la marcada heterogeneidad encontrada en la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión. Se detectó heterogeneidad en la población estudiada, tanto en el estado funcional del paciente y el grado de afectación hepática o de cirrosis, previos al desarrollo del tumor y al inicio del tratamiento, como en el porcentaje de afectación hepática por tejido tumoral y en la afectación extrahepática, que influyen en la probabilidad de supervivencia del paciente y en la tasas de recurrencia tumoral. Además, la heterogeneidad también reside en que algunos pacientes han recibido tratamientos previos, incluso varias líneas de tratamiento, y estos casos suelen corresponder a pacientes con tumores más agresivos o en estadios tumorales más avanzados, por lo que la probabilidad de beneficiarse del tratamiento con RE-Y90 se presupone menor que en aquellos otros pacientes en los que se administra como primera línea de tratamiento, sola o junto a otras terapias.

También se ha encontrado variabilidad en la dosis de Y-90 administrada a los pacientes y, en especial, en cómo se realiza el cálculo dosimétrico. Una mayor precisión en la estimación de la dosis absorbida por el hígado permitiría conocer la relación dosis-respuesta, administrar la dosis correcta a cada paciente y minimizar el riesgo de dosis bajas inefectivas que generen menos efecto del que hubiera sido posible y, por otro lado, aumentar la seguridad el paciente. De los tres métodos existentes hoy día para el cálculo dosimétrico, parece que el más preciso es el modelo de partición, de modo que sería recomendable que su uso se extendiera entre todos los centros que aplican esta tecnología.

Pero, además, la heterogeneidad también se da en la manera de valorar la respuesta al tratamiento, habiéndose aplicado los diversos criterios que han ido evolucionando a lo largo del tiempo, unos basados en aspectos morfológicos y otros en el grado de necrosis. En general, los artículos ofrecen datos de respuesta tumoral a los 3 meses, pero no todos, incluso en algunos estudios se desconoce el momento en que se valoró la respuesta tumoral.

También hay que tener en cuenta las pérdidas de pacientes y el distinto manejo que se ha hecho de ellas entre artículos. En algunas ocasiones se decide por el peor escenario y se considera que esos pacientes perdidos hubiera sufrido una progresión de la enfermedad.

Otra fuente de heterogeneidad es la relacionada con los quimioterápicos utilizados en estos estudios pues algunos ya no se utilizan hoy día o se administran combinados con otros. Este hecho está en relación a que se han incluido estudios publicados en un periodo de tiempo muy amplio y hay que tener en cuenta las modificaciones que se han producido en la utilización de los quimioterápicos. Este sesgo de tiempo implica haber incluido estudios más recientes en los que la QT incluye los medicamentos de nueva generación y de los agentes biológicos como el bevacizumab o las terapias anti-EGFR que contribuyen a incrementar la supervivencia, por lo que en estos casos existiría un efecto sumatorio de las dos formas de tratamiento. También en estos años se han incorporado mejoras tecnológicas, por ejemplo, en los equipos de tomografía y resonancia, con incrementos en la resolución de las imágenes, que pueden haber influido en la valoración de la respuesta al tratamiento, así como en los catéteres utilizados que permiten angiografías selectivas y supraselectivas que, a su vez, se traducen en la administración más específica del tratamiento respetando el tejido sano. Finalmente, otra evolución tecnológica observada ha sido el desarrollo de las DEB-TACE que parece incrementar la efectividad y reducir sus eventos adversos.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

1. La evidencia científica disponible sobre la efectividad y seguridad de la RE-Y90 con microesferas marcadas con Y-90 se basa en un número limitado de estudios comparativos entre RE-Y90 y el tratamiento estándar, de los cuales la mayoría de ellos son no randomizados; el resto son cohortes no comparativas. Todos ellos, con un número pequeño de pacientes.
2. Establecer criterios uniformes en todo lo relativo al uso de la RE-Y90, a su valoración de la respuesta tumoral y medición de las mismas variables de resultado, facilitaría la comparabilidad de resultados entre centros y la generación de conclusiones sólidas sobre la seguridad y efectividad de esta tecnología.
3. La RE-Y90 es un procedimiento terapéutico seguro mediante el cual se administra una alta dosis de radiación sobre las lesiones tumorales hepáticas evitando, en gran medida, la irradiación del resto del tejido hepático sano.
4. La RE-Y90 es bien tolerada, incluso en pacientes que han sido previamente sometidos a otros tratamientos y en los que la enfermedad hepática haya podido progresar.
5. La evidencia muestra que la RE-Y90 sería un procedimiento comparable a la TACE en cuanto a efectividad y seguridad en pacientes con CHC en estadio intermedio.
6. La RE-Y90 contribuiría a aumentar la supervivencia de pacientes con CHC, ligeramente por encima de la supervivencia lograda con otros tratamientos.
7. La RE-Y90 podría ser la opción más efectiva en pacientes con CHC avanzado con TVP o función hepática comprometida, que tienen poca tolerancia a la TACE o en los que está contraindicada.
8. Otras indicaciones de la RE-Y90 en pacientes con CHC o con metástasis hepáticas de CCR serían reducir el tamaño y el estadio tumoral (*downstaging*) actuando como terapia puente, convirtiendo al paciente en candidato a tratamiento curativo, bien trasplante, resección o RFA, y al prolongar el tiempo hasta la progresión, poder mantener al paciente en lista de espera para trasplante.
9. La RE-Y90 estaría indicada en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal, mama y NETs y en pacientes con CCIH no candidatos a otros tratamientos, por su relativa efectividad junto a un buen perfil de seguridad.
10. Se destacan como ventajas de la RE-Y90 frente a otras terapias loco-regionales, su alta aceptación y tolerabilidad por parte de los pacientes, el hecho de no requerir ingreso hospitalario y que su uso no se ve limitado por factores propios del tumor como el tamaño, localización, forma o número de lesiones, ni tampoco por otras comorbilidades del paciente, y todo ello junto a un adecuado perfil de seguridad.

11. La utilización de la RE-Y90 requiere de un equipo multidisciplinar de profesionales con suficiente experiencia y en centros de referencia que evalúen la idoneidad en la selección de los pacientes candidatos a la misma y que posibilite alcanzar los máximos beneficios que esta terapia puede ofrecer y con la máxima seguridad. Entre los profesionales deben incluirse hepatólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas, médicos nucleares, personal de enfermería.
12. Es imprescindible una correcta selección de los pacientes y ajustarse al protocolo de planificación de la RE-Y90 y administración de las microesferas para optimizar el riesgo/beneficio de este tratamiento.
13. Se espera que los ensayos clínicos en marcha puedan aportar, en un plazo razonable de tiempo, nuevos datos sobre la efectividad, calidad de vida y seguridad de la RE-Y90 en pacientes con CHC, CCIH y con metástasis hepáticas de CCR, y que se establezcan sus beneficios frente a otros tipos de tratamiento loco-regional y/o sistémico para determinar su utilidad en los algoritmos terapéuticos de estos tumores y, con ello, definir el papel de la RE-Y90 en la práctica clínica.

RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

1. Futuras investigaciones deberían incluir estudios comparativos bien diseñados entre RE-Y90 y DEB-TACE puesto que parece que los resultados de ésta superan a los de la cTACE además de tener la ventaja de no necesitar ingreso hospitalario.
2. Son necesarios ensayos clínicos prospectivos, randomizados, controlados y de suficiente tamaño muestral que analicen la efectividad y seguridad de la RE-Y90, sola o combinada con otros tratamientos, en comparación a las terapias intra-arteriales y/o los quimioterápicos sistémicos actuales en pacientes con metástasis hepáticas de tumores primarios de CCR, mama, NETs y melanoma.
3. En los futuros estudios a realizar sería recomendable incluir, además de supervivencia global y mortalidad, las medidas de resultado tiempo hasta la progresión y tiempo hasta la progresión hepática, y la respuesta tumoral, además de su seguridad para poder elaborar recomendaciones basadas en una evidencia científica rigurosa.
4. Quedan por definir si determinadas poblaciones concretas podrían beneficiarse de la RE-Y90 como primera línea terapéutica o de rescate.
5. Los nuevos estudios deberían analizar la repercusión de la RE-Y90 solo o combinada con otros tratamientos en la calidad de vida de los pacientes y sus preferencias.
6. En este contexto en el que para algunas indicaciones clínicas parecen alcanzarse resultados muy similares entre diversos tratamientos, se hace imprescindible realizar análisis de costes (análisis coste-efectividad y coste-beneficio) y estudiar el impacto que sobre el coste individual de cada tratamiento tiene el ingreso hospitalario, necesario para la administración de algunos procedimientos o el requerido cuando se producen complicaciones o eventos adversos severos.

7. Sería conveniente comparar la RE-Y90, sola o combinada con otros tratamientos, frente a los nuevos tratamientos de terapia génica, inmunoterapia, nuevos quimioterápicos, inhibidores específicos de la angiogénesis y de factores de crecimiento, como el bevacizumab o el irinotecan, que se están investigando como potenciales opciones terapéuticas para los tumores hepáticos, con el fin de comprobar si la utilización adyuvante de estos nuevos medicamentos con los quimioterápicos convencionales y las terapias locorregionales, incluida la RE-Y90, supone una mejora significativa en los resultados en salud de estos pacientes.
8. También se necesita conocer si la utilización de nuevos agentes radiosensibilizantes, como la gemcitabina, el 5FU o la capecitabina, podrían tener influencia en la efectividad de la RE.
9. Futuras investigaciones podrían incluir el estudio de la RE-Y90 con microesferas de vidrio *extended-shelf-life*. Se teoriza con la idea de que un número mayor de microesferas administradas se asociarían a un mayor control del tumor sin provocar un número mayor de eventos adversos.
10. Se están ensayando nuevos isótopos unidos a diferentes partículas con las que realizar también la RE-Y90 de tumores hepáticos. Es el caso de de las microesferas marcadas con Holmium-166 (HEPAR, *Holmium Embolization Particles for Arterial Radiotherapy*). Falta por determinar si aportarían ventajas añadidas frente a las microesferas de resina y vidrio sin incrementar los riesgos.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Huo, T.I., Hsia, C.Y., Huang, Y.H., *et al.* Selecting a short-term prognostic model for hepatocellular carcinoma: comparison between the model for end-stage liver disease (MELD), MELD-sodium, and five cancer staging systems. *J Clin. Gastroenterol.* 2009;43(8):773-781.
2. Limquiaco, J.L., Wong, G.L., Wong, V.W., Lai, P.B., Chan, H.L. Evaluation of model for end stage liver disease (MELD)-based systems as prognostic index for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2009;24(1):63-69.
3. Llovet, J.M., Ducreux, M., Lencioni, R., *et al.* EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *European Journal of Cancer.* 2012;48(5):599-641.
4. Flores, A., Marrero, J.A. Emerging Trends in Hepatocellular Carcinoma: Focus on Diagnosis and Therapeutics. *Clin. Med. Insights. Oncol.* 2014;8:71-76.
5. Llovet, J.M., Bruix, J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2000;32(3):679-680.
6. Noda, T., Sasaki, Y., Yamada, T., *et al.* Usefulness of the CLIP scoring system for prediction of postoperative prognosis of patients with large hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 2009;16(4):538-545.
7. Seong, J., Shim, S.J., Lee, I.J., Han, K.H., Chon, C.Y., Ahn, S.H. Evaluation of the prognostic value of Okuda, Cancer of the Liver Italian Program, and Japan Integrated Staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing radiotherapy. *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;67(4):1037-1042.
8. Toyoda, H., Kumada, T., Kiriya, S., *et al.* Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am. J Gastroenterol.* 2005;100(8):1764-1771.
9. Leung, T.W., Tang, A.M., Zee, B., *et al.* Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer.* 2002;94(6):1760-1769.
10. (IARC) IAFRoC. Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. *GLOBOCAN 2008.* 2013.
11. Society AC. Cancer Facts & Figures 2015. *Atlanta: American Cancer Society.* 2015.
12. Baheti, A.D., Dunham, G.M., Ingraham, C.R., *et al.* Clinical implications for imaging of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Abdom. Radiol. (NY).* 2016.
13. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012;56(4):908-943.
14. Helmlinger, T. Interventional procedures for hepatic metastases. *Chirurg* 2010;81(6): 542-550.
15. Konopke, R., Roth, J., Volk, A., *et al.* Colorectal liver metastases: An update on palliative treatment options. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* 2012;21(1):83-91.
16. Vero, V., Racco, S., Biolato, M., *et al.* The treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *Minerva Medica* 2009;100(3):173-193.
17. Daniele, B., Annunziata, M., Barletta, E., Tinessa, V., Di, M.M. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score for staging hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2007;37 Suppl 2: S206-S209.
18. Huo, T.I., Huang, Y.H., Lin, H.C., *et al.* Proposal of a modified Cancer of the Liver Italian Program staging system based on the model for end-stage liver disease for patients with hepatocellular carcinoma undergoing loco-regional therapy. *Am. J Gastroenterol.* 2006;101(5):975-982.
19. Kudo, M., Chung, H., Osaki, Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol.* 2003;38(3):207-215.
20. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* 2012;56(4):908-943.

21. Maida, M., Orlando, E., Camma, C., Cabibbo, G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review of literature. *World J Gastroenterol.* 2014;20(15):4141-4150.
22. Omata, M., Lesmana, L.A., Tateishi, R., *et al.* Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Int.* 2010;4(2):439-474.
23. Liapi, E., Geschwind, J.F. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(8):978-986.
24. Liapi, E., Georgiades, C.C., Hong, K., Geschwind, J.F. Transcatheter arterial chemoembolization: current technique and future promise. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2007;10(1):2-11.
25. Ferreiro, I., Varela, L. Quimioembolización transarterial con microesferas cargadas con doxorubicina para el tratamiento del carcinoma hepatocelular no resecable. *Avalia-t.* 2008.
26. Raoul, J.L., Sangro, B., Forner, A., *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(3):212-220.
27. Riemsma, R.P., Bala, M.M., Wolff, R., Kleijnen, J. Transarterial (chemo)embolisation for liver metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011.
28. Ferrer Puchol, M.D., la, P.C., Esteban, E., *et al.* [Comparison of doxorubicin-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) with conventional transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma]. *Radiologia.* 2011;53(3):246-253.
29. Richardson, A.J., Laurence, J.M., Lam, V.W. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013;24(8):1209-1217.
30. Fiorentini, G., Aliberti, C., Tilli, M., *et al.* Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1387-1395.
31. Oliveri, R.S., Wetterslev, J., Gluud, C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2011(3): CD004787.
32. Garcia-Hidalgo, A.M., Lanciego, P.C., De La Cruz, P.G., Velasco, G.J., Pinto Varela, J.M., Garcia-Garcia, L. [Treatment of hepatocellular carcinoma using precision transcatheter arterial chemoembolization (TACE): results of two years' experience in a general hospital]. *Radiologia.* 2010;52(5):425-431.
33. Dhanasekaran, R., Kooby, D.A., Staley, C.A., Kauh, J.S., Khanna, V., Kim, H.S. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Surg. Oncol.* 2010;101(6):476-480.
34. Martin, R.C., Joshi, J., Robbins, K., *et al.* Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann. Surg. Oncol.* 2011;18(1):192-198.
35. Bhagat, N., Reyes, D.K., Lin, M., *et al.* Phase II Study of Chemoembolization With Drug-Eluting Beads in Patients With Hepatic Neuroendocrine Metastases: High Incidence of Biliary Injury. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012.
36. Burrel, M., Reig, M., Forner, A., *et al.* Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J. Hepatol.* 2012;56(6):1330-1335.
37. Song, M.J., Chun, H.J., Song dS, *et al.* Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012;57(6):1244-1250.
38. Seinstra, B.A., Defreyne, L., Lambert, B., *et al.* Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:144.
39. Gupta, S. Intra-Arterial Liver-Directed Therapies for Neuroendocrine Hepatic Metastases. *Semin. Intervent. Radiol.* 2013;30(1):28-38.
40. Sangro, B. [Survival benefit with intraarterial techniques in hepatocellular carcinoma]. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014;37 Suppl 2:95-101.
41. Llovet, J.M., Ricci, S., Mazzaferro, V., *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl. J Med.* 2008;359(4):378-390.
42. Abou-Alfa, G.K., Huitzil-Melendez, F.D., O'Reilly, E.M., Saltz, L.B. Current management of advanced hepatocellular carcinoma. *Gastrointest. Cancer Res.* 2008;2(2):64-70.

43. Vilarinho, S., Taddei, T. Therapeutic Strategies for Hepatocellular Carcinoma: New Advances and Challenges. *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.* 2015.
44. Bolondi, L., Piscaglia, F. Yttrium 90 radioembolization: the horizon is changing for patients with intermediate and advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2013;57(5):1694-1696.
45. KloECKner, R., Ruckes, C., Kronfeld, K., *et al.* Selective internal radiotherapy (SIRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15(1):311.
46. Sasaki, T., Isayama, H., Nakai, Y., Koike, K. Current status of chemotherapy for the treatment of advanced biliary tract cancer. *Korean J. Intern. Med.* 2013;28(5):515-524.
47. Hyder, O., Marsh, J.W., Salem, R., *et al.* Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20(12):3779-3786.
48. Saxena, A., Chua, T.C., Sarkar, A., Chu, F., Morris, D.L. Clinicopathologic and treatment-related factors influencing recurrence and survival after hepatic resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a 19-year experience from an established Australian hepatobiliary unit. *J. Gastrointest. Surg.* 2010;14(7):1128-1138.
49. Saxena, A., Chua, T.C., Chu, F.C., Morris, D.L. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival. *Am. J. Surg.* 2011;202(3):310-320.
50. Machover, D. A comprehensive review of 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer.* 1997;80(7):1179-1187.
51. Goldberg, R.M., Sargent, D.J., Morton, R.F., *et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(1):23-30.
52. Saltz, L.B., Cox, J.V., Blanke, C., *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000;343(13):905-914.
53. Martoni, A.A., Pinto, C., Di, F.F., *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin (xelox) versus protracted 5-fluorouracil venous infusion plus oxaliplatin (pvifox) as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a GOAM phase II randomised study (FOCA trial). *Eur. J. Cancer.* 2006;42(18):3161-3168.
54. Fusai, G., Davidson, B.R. Management of colorectal liver metastases. *Colorectal Disease.* 2003;5(1):2-23.
55. Seront, E. Van den Eynde M. Liver-Directed Therapies: Does It Make Sense in the Current Therapeutic Strategy for Patients With Confined Liver Colorectal Metastases? *Clin. Colorectal Cancer.* 2012.
56. Alberts, S.R. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012.
57. Alberts, S.R., Sargent, D.J., Nair, S., *et al.* Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(13):1383-1393.
58. Sugihara, K., Ohtsu, A., Shimada, Y., *et al.* Safety analysis of FOLFOX4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison between two Asian studies and four Western studies. *Clin. Colorectal Cancer.* 2012;11(2):127-137.
59. García-Carbonero, R., Capdevila, J., Crespo-Herrero, G., *et al.* Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann. Oncol.* 2010;21(9):1794-1803.
60. Díez, M., Teulé, A., Salazar, R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. *Annals of Gastroenterology.* 2012;25(4):1-8.
61. Rossi, R.E., Massironi, S., Spampatti, M.P., *et al.* Treatment of liver metastases in patients with digestive neuroendocrine tumors. *J. Gastrointest. Surg.* 2012;16(10):1981-1992.
62. Gupta, S., Johnson, M.M., Murthy, R., *et al.* Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer.* 2005;104(8):1590-1602.
63. Nazario, J., Gupta, S. Transarterial liver-directed therapies of neuroendocrine hepatic metastases. *Semin. Oncol.* 2010;37(2):118-126.
64. Cianni, R., Pelle, G., Notarianni, E., *et al.* Radioembolisation with (90)Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer. *Eur. Radiol.* 2013;23(1):182-189.
65. Ya, P.M., Guzman, T., Loken, M.K., Perry, J.F. Jr. Isotope localization with tagged microspheres. *Surgery.* 1961;49:644-650.

66. Giammarile, F., Bodei, L., Chiesa, C., *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(7):1393-1406.
67. Wang, L.M., Jani, A.R., Hill, E.J., Sharma, R.A. Anatomical basis and histopathological changes resulting from selective internal radiotherapy for liver metastases. *J. Clin. Pathol.* 2013;66(3):205-211.
68. Paprottka, P.M., Jakobs, T.F., Reiser, M.F., Hoffmann, R.T. Practical vascular anatomy in the preparation of radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(3):454-462.
69. Chamarthy, M.R., Hughes, T.W., Gupta, M., Vossen, J.A., Velasco, N.B., Zinn, K.M. Celiac artery stenting to facilitate hepatic yttrium-90 radioembolization therapy. *Case. Rep. Radiol.* 2012;2012:236732.
70. Lopez-Benitez, R., Hallscheidt, P., Kratochwil, C., *et al.* Protective Embolization of the Gastroduodenal Artery with a One-HydroCoil Technique in Radioembolization Procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(1):105-110.
71. De Gerssem, R., Maleux, G., Vanbilloen, H., *et al.* Influence of time delay on the estimated lung shunt fraction on 99mTc-labeled MAA scintigraphy for 90Y microsphere treatment planning. *Clin. Nucl. Med.* 2013;38(12):940-942.
72. Lenoir, L., Edeline, J., Rolland, Y., *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(5):872-880.
73. Garin, E., Lenoir, L., Rolland, Y., *et al.* Dosimetry Based on 99mTc-Macroaggregated Albumin SPECT/CT Accurately Predicts Tumor Response and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with 90Y-Loaded Glass Microspheres: Preliminary Results. *J Nucl. Med.* 2012;53(2):255-263.
74. Kao, Y.H., Hock Tan, A.E., Burgmans, M.C., *et al.* Image-Guided Personalized Predictive Dosimetry by Artery-Specific SPECT/CT Partition Modeling for Safe and Effective 90Y Radioembolization. *J Nucl. Med.* 2012;53(4):559-566.
75. Kennedy, A., Nag, S., Salem, R., *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(1):13-23.
76. Salem, R., Thurston, K.G. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2006;17(8):1251-1278.
77. Ho, S., Lau, W.Y., Leung, T.W., *et al.* Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur. J. Nucl. Med.* 1996;23(8):947-952.
78. Van Hazel, G., Blackwell, A., Anderson, J., *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(2):78-85.
79. Van den Hoven, A.F., Smits, M.L., Rosenbaum, C.E., Verkooijen, H.M., van den Bosch, M.A., Lam, M.G. The Effect of Intra-Arterial Angiotensin II on the Hepatic Tumor to Non-Tumor Blood Flow Ratio for Radioembolization: A Systematic Review. *PLoS. One.* 2014;9(1): e86394.
80. Gates, V.L., Marshall, K.G., Salzig, K., Williams, M., Lewandowski, R.J., Salem R. Outpatient single-session yttrium-90 glass microsphere radioembolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014;25(2):266-270.
81. <http://news.nordion.com/phoenix.zhtml?c=68761&p=irol-newsArticle&ID=1686223>. 2012.
82. Salem, R., Lewandowski, R., Roberts, C., *et al.* Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2004;15(4):335-345.
83. Grey matters: a practical deep-web search tool for evidence-based medicine. <http://www.cadth.ca/en/resources/grey-matters>. 2014.
84. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011; Available from www.cochrane-handbook.org.
85. Miller, A.B., Hoogstraten, B., Staquet, M., Winkler, A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47(1):207-214.
86. Bruix, J., Sherman, M., Llovet, J.M., *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2001;35(3):421-430.

87. Therasse, P., Arbuck, S.G., Eisenhauer, E.A., *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92(3):205-216.
88. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009;45(2):228-247.
89. Llovet, J.M., Di Bisceglie, A.M., Bruix, J., *et al.* Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100(10):698-711.
90. Wahl, R.L., Jacene, H., Kasamon, Y., Lodge, M.A. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl 1:122S-150S.
91. El, F.A., Ertle, J., El, D.A., *et al.* In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver Int.* 2015;35(2):627-635.
92. Kolligs, F.T., Bilbao, J.I., Jakobs, T., *et al.* Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy versus chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2015;35(6):1715-1721.
93. Ricke, J., Bulla, K., Kolligs, F., *et al.* Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int.* 2015;35(2):620-626.
94. Gramenzi, A., Golfieri, R., Mosconi, C., *et al.* Yttrium-90 radioembolization versus sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver Int.* 2015;35(3):1036-1047.
95. Moreno-Luna, L.E., Yang, J.D., Sánchez, W., *et al.* Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013;36(3):714-723.
96. Salem, R., Lewandowski, R.J., Kulik, L., *et al.* Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;140(2):497-507.
97. Carr, B.I., Kondragunta, V., Buch, S.C., Branch, R.A. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer.* 2010;116(5):1305-1314.
98. Kooby, D.A., Egnatashvili, V., Srinivasan, S., *et al.* Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2010;21(2):224-230.
99. Lewandowski, R.J., Kulik, L.M., Riaz, A., *et al.* A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am. J Transplant.* 2009;9(8):1920-1928.
100. Hendlisz, A., Van den Eynde, M., Peeters, M., *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(23):3687-3694.
101. Gray, B., Van, H.G., Hope, M., *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(12):1711-1720.
102. Whitney, R., Valek, V., Fages, J.F., *et al.* Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. *Oncologist.* 2011;16(5):594-601.
103. Kokabi, N., Camacho, J.C., Xing, M., *et al.* Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer.* 2015;121(13):2164-2174.
104. Biederman, D.M., Titano, J.J., Lee, K.M., *et al.* Yttrium-90 Glass-Based Microsphere Radioembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Secondary to the Hepatitis B Virus: Safety, Efficacy, and Survival. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2015.
105. Vouche, M., Habib, A., Ward, T.J., *et al.* Unresectable solitary HCC not amenable to RFA: Multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology.* 2014;60(1):192-201.
106. Chow, P.K., Poon, D.Y., Khin, M.W., *et al.* Multicenter Phase II Study of Sequential Radioembolization-Sorafenib Therapy for Inoperable Hepatocellular Carcinoma. *PLoS. One.* 2014;9(3): e90909.

107. Saxena, A., Meteling, B., Kapoor, J., *et al.* Yttrium-90 radioembolization is a safe and effective treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a single centre experience of 45 consecutive patients. *Int. J. Surg.* 2014;12(12):1403-1408.
108. Kim, D.Y., Park, B.J., Kim, Y.H., *et al.* Radioembolization With Yttrium-90 Resin Microspheres in Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Prospective Study. *Am. J. Clin. Oncol.* 2015;38(5):495-501.
109. Mazzaferro, V., Sposito, C., Bhoori, S., *et al.* Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology.* 2013;57(5):1826-1837.
110. Sangro, B., Carpanese, L., Cianni, R., *et al.* Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology.* 2011;54(3):868-878.
111. Salem, R., Lewandowski, R.J., Mulcahy, M.F., *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* 2010;138(1):52-64.
112. Iñárraiegui, M., Thurston, K.G., Bilbao, J.I., *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(8):1205-1212.
113. Hilgard, P., Hamami, M., Fouly, A.E., *et al.* Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology.* 2010;52(5):1741-1749.
114. Woodall, C.E., Scoggins, C.R., Ellis, S.F., *et al.* Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? *J Am. Coll. Surg.* 2009;208(3):375-382.
115. Kulik, L.M., Carr, B.I., Mulcahy, M.F., *et al.* Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology.* 2008;47(1):71-81.
116. Salem, R., Lewandowski, R.J., Atassi, B., *et al.* Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2005;16(12):1627-1639.
117. Lau, W.Y., Ho, S., Leung WT, Chan M, Lee WY, Johnson PJ. What determines survival duration in hepatocellular carcinoma treated with intraarterial Yttrium-90 microspheres? *Hepatogastroenterology.* 2001;48(38):338-340.
118. Mouli, S., Memon, K., Baker, T., *et al.* Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: safety, response, and survival analysis. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2013;24(8):1227-1234.
119. Hoffmann, R.T., Paprottka, P.M., Schon, A., *et al.* Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012;35(1):105-116.
120. Saxena, A., Bester, L, Chua, T.C., Chu, F.C., Morris, D.L. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann. Surg. Oncol.* 2010;17(2):484-491.
121. Golfieri, R., Mosconi, C., Giampalma, E., *et al.* Selective transarterial radioembolisation of unresectable liver-dominant colorectal cancer refractory to chemotherapy. *Radiol. Med.* 2015;120(8):767-776.
122. Kennedy, A.S., Ball, D., Cohen, S.J., *et al.* Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015;6(2):134-142.
123. Saxena, A., Meteling, B., Kapoor, J., Golani, S., Morris, D.L., Bester, L. Is Yttrium-90 Radioembolization a Viable Treatment Option for Unresectable, Chemorefractory Colorectal Cancer Liver Metastases? A Large Single-Center Experience of 302 Patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22(3):794-802.
124. Sofocleous, C.T., García, A.R., Pandit-Taskar N, *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(1):27-36.
125. Lewandowski, R.J., Memon, K., Mulcahy, M.F., *et al.* Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41(10):1861-1869.
126. Chua, T.C., Bester, L., Saxena, A., Morris, D.L. Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. *J Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011;137(5):865-873.
127. Cosimelli, M., Golfieri, R., Cagol, P.P., *et al.* Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br. J Cancer.* 2010;103(3):324-331.
128. Mulcahy, M.F., Lewandowski, R.J., Ibrahim, S.M., *et al.* Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer.* 2009;115(9):1849-1858.

129. Van Hazel, G.A., Pavlakakis, N., Goldstein, 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(25):4089-4095.
130. Stubbs, R.S., O'Brien, I., Correia, M.M. Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. *ANZ J Surg.* 2006;76(8):696-703.
131. Lewandowski, R.J., Thurston, K.G., Goin, J.E., *et al.* 90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2005;16(12):1641-1651.
132. Lim, L., Gibbs, P., Yip, 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.
133. Saxena, A., Kapoor, J., Meteling, B., Morris, D.L., Bester, L. Yttrium-90 Radioembolization for Unresectable, Chemoresistant Breast Cancer Liver Metastases: A Large Single-Center Experience of 40 Patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;21(4):1296-1303.
134. Gordon, A.C., Gradishar, W.J., Kaklamani, V.G., *et al.* Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014;25(10):1523-1532, 1532.
135. Haug, A.R., Tiega Donfack, B.P., Trumm, C., *et al.* 18F-FDG PET/CT Predicts Survival After Radioembolization of Hepatic Metastases from Breast Cancer. *J Nucl. Med.* 2012;53(3):371-377.
136. Jakobs, T.F., Hoffmann, R.T., Fischer, T., *et al.* Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2008;19(5):683-690.
137. Coldwell, D.M., Kennedy, A.S., Nutting, C.W. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2007;69(3):800-804.
138. Peker, A., Cicek, O., Soydal, C., Kucuk, N.O., Bilgic, S. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres for neuroendocrine tumor liver metastases. *Diagn. Interv. Radiol.* 2015;21(1):54-59.
139. Paprottka, P.M., Hoffmann, R.T., Haug, A., *et al.* Radioembolization of Symptomatic, Unresectable Neuroendocrine Hepatic Metastases Using Yttrium-90 Microspheres. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2012(35):334-342.
140. Memon, K., Lewandowski, R.J., Mulcahy, M.F., *et al.* Radioembolization for Neuroendocrine Liver Metastases: Safety, Imaging, and Long-term Outcomes. *Int. J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2012;83(3):887-894.
141. Shaheen, M., Hassanain, M., Aljiffry, M., *et al.* Predictors of response to radio-embolization (TheraSphere(R)) treatment of neuroendocrine liver metastasis. *HPB (Oxford).* 2012;14(1):60-66.
142. Saxena, A., Chua, T.C., Bester, L., Kokandi, A., Morris, D.L. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann. Surg.* 2010;251(5):910-916.
143. Kennedy, A.S., Dezarn, W.A., McNeillie, P., *et al.* Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am. J Clin. Oncol.* 2008;31(3):271-279.
144. Golfieri, R., Bilbao, J.I., Carpanese, L., *et al.* Comparison of the survival and tolerability of radioembolization in elderly versus younger patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2013;59(4):753-761.
145. Cheng, A.L., Kang, Y.K., Lin, D.Y., *et al.* Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(32):4067-4075.
146. Laupacis, A., Feeny, D., Detsky, A.S., Tugwell, P.X. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ.* 1992;146(4):473-481.
147. Moertel, C.G., Hanley, J.A. The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer. *Cancer.* 1976;38(1):388-394.
148. WHO. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment.* Ginebra 1979.
149. De Lope, C.R., Tremosini, S., Forner, A., Reig, M., Bruix, J. Management of HCC. *Journal of hepatology.* 2012;56(Supplement 1): S75-S87.
150. Bruix, J., Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-1236.
151. Bruix, J., Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *AASLD Practice Guideline.* 2010.

152. Lencioni, R., Llovet, J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2010;30(1):52-60.
153. Forner, A., Reig, M., Varela, M., *et al.* [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH]. *Med. Clin. (Barc.)*. 2016;146(11):511-511.
154. Forner, A., Ayuso, C., Varela, M., *et al.* Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009;115(3):616-623.
155. Riaz, A., Miller, F.H., Kulik, L.M., *et al.* Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA*. 2010;303(11):1062-1069.
156. Sato, K., Lewandowski, R.J., Bui, J.T., *et al.* Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2006;29(4):522-529.
157. Riaz, A., Memon, K., Miller, F.H., *et al.* Role of the EASL, RECIST, and WHO response guidelines alone or in combination for hepatocellular carcinoma: Radiologic-pathologic correlation. *Journal of Hepatology*. 2011;54(4):695-704.
158. Choi, H., Charnsangavej, C., Faria, S.C., *et al.* Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(13):1753-1759.
159. Kudo, M., Kubo, S., Takayasu, K., *et al.* Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (RECICL) proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan (2009 Revised Version). *Hepatol. Res.* 2010;40(7):686-692.
160. Marín, D., Cappabianca, S., Serra, N., *et al.* CT Appearance of Hepatocellular Carcinoma after Locoregional Treatments: A Comprehensive Review. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015;2015:670965.
161. Guo, Y., Yaghami, V., Salem, R., *et al.* Imaging tumor response following liver-directed intra-arterial therapy. *Abdom. Imaging*. 2013.
162. Bienert, M., McCook, B., Carr, B.I., *et al.* 90Y microsphere treatment of unresectable liver metastases: changes in 18F-FDG uptake and tumour size on PET/CT. *Eur. J Nucl. Med Mol. Imaging*. 2005;32(7):778-787.
163. Wong, C.Y., Salem, R., Qing, F., *et al.* Metabolic response after intraarterial 90Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by 18F-FDG PET. *J Nucl. Med.* 2004;45(11):1892-1897.
164. Wong, C.Y., Qing, F., Savin, M., *et al.* Reduction of metastatic load to liver after intraarterial hepatic yttrium-90 radioembolization as evaluated by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2005;16(8):1101-1106.
165. Atassi, B., Bangash, A.K., Bahrani, A., *et al.* Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *Radiographics*. 2008;28(1):81-99.
166. Camacho, J.C., Kokabi, N., Xing, M., Schuster, D.M., Kim, H.S. PET response criteria for solid tumors predict survival at three months after intra-arterial resin-based 90Yttrium radioembolization therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin. Nucl. Med.* 2014;39(11):944-950.
167. Shankar, L.K., Hoffman, J.M., Bacharach, S., *et al.* Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J. Nucl. Med.* 2006;47(6):1059-1066.
168. Oung, H., Baum, R., Cremerius, U., *et al.* Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer*. 1999;35(13):1773-1782.
169. Meza-Junco, J., Montano-Loza, A.J., Liu, D.M., *et al.* Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? *Cancer Treat. Rev.* 2012;38(1):54-62.
170. Riaz, A., Kulik, L., Lewandowski, R.J., *et al.* Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology*. 2009;49(4):1185-1193.
171. Sterne, J.A., Egger, M., Smith, G.D. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. 2001;323(7304):101-105.
172. Sterne, J.A., Egger, M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J. Clin. Epidemiol.* 2001;54(10):1046-1055.
173. Tsai, A.L., Burke, C.T., Kennedy, A.S., *et al.* Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2010;21(9):1377-1384.

174. Kulik, L.M., Atassi, B., Van, H.L., *et al.* Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol.* 2006;94(7):572-586.
175. Harrison, L.B., Chadha, M., Hill, R.J., Hu, K., Shasha, D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist.* 2002;7(6):492-508.
176. Carr, B.I. Regional Hepatic Therapy for Cancer. *Seminars in Oncology.* 2010;37(2):82.
177. Khalaf, H., Alsuhaibani, H., Al-Sugair, A., *et al.* Use of yttrium-90 microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma as downstaging and bridge before liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2010;42(3):994-998.
178. Kim, D.Y., Kwon, D.S., Salem, R., Ma, C.K., Abouljoud MS. Successful embolization of hepatocellular carcinoma with yttrium-90 glass microspheres prior to liver transplantation. *J Gastrointest. Surg.* 2006;10(3):413-416.
179. Zhao, J.D., Liu, J., Ren, Z.G., *et al.* Maintenance of Sorafenib following combined therapy of three-dimensional conformal radiation therapy/intensity-modulated radiation therapy and transcatheter arterial chemoembolization in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: a phase I/II study. *Radiat. Oncol.* 2010;5:12.
180. Chung, Y.L., Jian, J.J., Cheng, S.H., *et al.* Sublethal irradiation induces vascular endothelial growth factor and promotes growth of hepatoma cells: implications for radiotherapy of hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2006;12(9):2706-2715.
181. Zacharias, A.J., Jayakrishnan, T.T., Rajeev, R., *et al.* Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS. One.* 2015;10(10): e0139940.
182. Fernandez-Ros, N., Silva, N., Bilbao, J.I., *et al.* Partial liver volume radioembolization induces hypertrophy in the spared hemiliver and no major signs of portal hypertension. *HPB (Oxford).* 2014;16(3):243-249.
183. Al-Adra, D.P., Gill, R.S., Axford, S.J., Shi, X., Kneteman, N., Liau, S.S. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: A systematic review and pooled analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015;41(1):120-127.
184. Fartoux, L., Rosmorduc, O. Evidence-based integration of selective internal radiation therapy into the management of cholangiocarcinoma. *Future. Oncol.* 2014;10(15 Suppl):89-92.
185. Sangro, B., Ettorr, G.M., Cianni, R., *et al.* European network on radioembolisation with 90y-resin microspheres (ENRY) multicentre evaluation of survival, safety and liver function for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Hepatology.* 2011;54: S36.
186. Sangro, B., Bilbao, J.I., Iñarrairaegui, M., Rodríguez, M., Garrastachu, P., Martínez-Cuesta, A. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig. Dis.* 2009;27(2):164-169.
187. Ahmadzadehfar, H., Biersack, H.J., Ezziddin, S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. *Semin. Nucl. Med.* 2010;40(2):105-121.
188. Carr, B.I. 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-S110.
189. Carr, B.I., Metes, D.M. Peripheral blood lymphocyte depletion after hepatic arterial 90Yttrium microsphere therapy for hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2012;82(3):1179-1184.
190. Maccauro, M., Seregni, E., Chiesa, C., *et al.* Results of prospective phase II study on trans artery radioembolization (TARE) with 90Y-Therasphere in hepatocellular carcinoma (HCC) with and without portal vein thrombosis (PVT). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2011;38: S95.
191. Hilgard, P., Muller, S., Hamami, M., *et al.* [Selective internal radiotherapy (radioembolization) and radiation therapy for HCC-current status and perspectives]. *Z. Gastroenterol.* 2009;47(1):37-54.
192. Sangro, B., Boan, J., Martínez de la Cuesta, A., Kennedy, A. Selective hepatic irradiation with yttrium-90 loaded microspheres. *Oncologia (Spain)* 2004;27(4):106-108.
193. Atassi, B., Bangash, A.K., Lewandowski, R.J., *et al.* Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2008;19(5):691-697.
194. Salem, R., Thurston, K.G. Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2006;17(9):1425-1439.
195. Chiesa, C., Maccauro, M., Romito, R., *et al.* Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with (90)Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Q. J Nucl. Med Mol. Imaging.* 2011;55(2):168-197.

196. Kwok, P.C., Leung, K.C., Cheung, M.T., *et al.* Survival benefit of radioembolization for inoperable hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;29(11):1897-1904.
197. Gil-Alzugaray, B., Chopitea, A., Iñarrairaegui, M., *et al.* Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology.* 2013;57(3):1078-1087.
198. Arbizu, J., de la Cruz, R., Garrastachu, P., Mitjavila, M. [Liver disease: imaging techniques and new therapies]. *Rev. Esp. Med. Nucl.* 2009;28(3):135-157.
199. Sangro, B., Salem, R., Kennedy, A., Coldwell, D., Wasan, H. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: a review of the evidence and treatment recommendations. *Am. J Clin. Oncol.* 2011;34(4):422-431.
200. Plastaras, J.P., Kim, S.H., Liu, Y.Y., *et al.* Cell cycle dependent and schedule-dependent antitumor effects of sorafenib combined with radiation. *Cancer Res.* 2007;67(19):9443-9454.
201. Howard, K., Stockler, M. Selective internal radiation therapy for hepatic metastases using SIR-Spheres. *Medical Services Advisory Committee.* 2002.
202. Wallerer, S., Allen, F., Higgins, A., Howard, K., Lord, S. SIR-Spheres for the treatment of non-resectable liver tumours. *Medical Services Advisory Committee.* 2005.
203. (MSAC) MSAC. Final Decision Analytic Protocol (DAP) to guide the assessment of the use of Y90-microspheres in patients with hepatic primary and secondary cancers. *Minister for Health and Ageing. Australia.* 2012.
204. Canadian-Agency-for-Drugs-and-Technologies-in-Health. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere (TM) and SIR-Spheres (TM)) for cancer patients with primary or secondary liver tumours: clinical and cost-effectiveness. *Ottawa.: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.* 2011.
205. Yttrium-90 Microsphere Radioembolization for the Treatment of Primary or Secondary Liver Cancer: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. *CADTH.* 2016.
206. Rizell, M., Hultborn, R., Bernhardt, P., *et al.* 90Yttrium radioembolisation for hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *Gothenburg.: The Regional. Health Technology Assessment Centre., Region. Vastra. Gotaland.* 2010.
207. Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.
208. Schunemann, H.J., Oxman, A.D., Brozek, J., *et al.* GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *ACP J. Club.* 2008;149(6):2.
209. Nachtnebel, A., Sotti, G., Vitale, A., Perrini, M.R. Selective internal radiation therapy using yttrium-90 microspheres for the treatment of primary or metastatic liver malignancies. *AGENAS. Decision Support Document 2011, Nr.: 47.* 2011.
210. Higgins, L., Rose, S., Sutherland, L., *et al.* STE Report: Transarterial Radioembolization for the treatment of Hepatic Neoplasia. *Alberta Health Technologies Decision Process.* 2010.
211. National Institute for Clinical Excellence. Selective internal radiation therapy for colorectal metastases in the liver. *London: National Institute for Clinical Excellence (NICE).* 2011.
212. Schelhorn, J., Theysohn, J., Ertle, J., *et al.* Selective internal radiation therapy of hepatic tumours: Is coiling of the gastroduodenal artery always beneficial? *Clin. Radiol.* 2014;69(5): e216-e222.
213. EuroScan. Selective internal radiation therapy for the treatment of liver cancer. *EuroScan International Network.* 2015.
214. Yttrium microsphere radioembolisation for advanced hepatocellular carcinoma (primary liver cancer). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016.
215. Townsend, A., Price, T., Karapetis, C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009(4): CD007045.
216. Powerski, M.J., Scheurig-Munkler, C., Banzer, J., Schnapauff, D., Hamm, B., Gebauer, B. Clinical practice in radioembolization of hepatic malignancies: A survey among interventional centers in Europe. *Eur. J Radiol.* 2012;81(7): e804-e811.
217. Lance, C., McLennan, G., Obuchowski, N., *et al.* Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2011;22(12):1697-1705.
218. Rostambeigi, N., Dekarske, A.S., Austin, E.E., Golzarian, J., Cressman, E.N. Cost effectiveness of radioembolization compared with conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014;25(7):1075-1084.

219. Colombo, G.L., Camma, C., Attili, A.F., *et al.* Patterns of treatment and costs of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma management in four Italian centers. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015;11:1603-1612.
220. Pennington, B., Akehurst, R., Wasan, H., *et al.* Cost-effectiveness of selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in treating patients with inoperable colorectal liver metastases in the UK. *J. Med. Econ.* 2015;18(10):797-804.
221. Cosimelli, M., Golfieri, R., Pennington, B., Sennhñlt, K. Selective Internal Radiotherapy (SIRT) Using Resin Yttrium-90 Microspheres for Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer: An Italian Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health*; 2013, 2013.
222. Wasan, H.S. Cost of selective internal radiation therapy versus other modalities. *Future. Oncol.* 2014;10(15 Suppl):101-104.
223. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere (TM) and SIR-Spheres (TM)) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Report. 2007.
224. Ray, C.E., Jr., Battaglia, C., Libby, A.M., Prochazka, A., Xu, S., Funaki, B. Interventional radiologic treatment of hepatocellular carcinoma-a cost analysis from the payer perspective. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2012;23(3):306-314.
225. Chalian, H., Tore, H.G., Horowitz, J.M., Salem, R., Miller, F.H., Yaghmai, V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics.* 2011;31(7):2093-2105.
226. Pitton, M.B., Kloeckner, R., Ruckes, C., *et al.* Randomized Comparison of Selective Internal Radiotherapy (SIRT) Versus Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization (DEB-TACE) for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2014.
227. She, W.H., Cheung, T.T., Yau, T.C., *et al.* Survival analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 for hepatocellular carcinoma patients with HBV infection. *Hepatobiliary. Surg. Nutr.* 2014;3(4):185-193.
228. Keppke, A.L., Salem, R., Reddy, D., *et al.* Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR Am. J Roentgenol.* 2007;188(3):768-775.
229. Iñárraiegui, M., Martínez-Cuesta, A., Rodríguez, M., *et al.* Analysis of prognostic factors after yttrium-90 radioembolization of advanced hepatocellular carcinoma. *Int. J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2010;77(5):1441-1448.
230. Young, J.Y., Rhee, T.K., Atassi, B., *et al.* Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc. Interv. Radiol.* 2007;18(11):1375-1382.
231. Vilgrain, V., Abdel-Rehim, M., Sibert, A., *et al.* Radioembolisation with yttrium90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014;15:474.
232. Memon, K., Kulik, L., Lewandowski, R.J., *et al.* Radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: impact of liver function on systemic treatment options at disease progression. *J. Hepatol.* 2013;58(1):73-80.
233. Salem, R., Gilbertsen, M., Butt, Z., *et al.* Increased Quality of Life Among Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Radioembolization, Compared with Chemoembolization. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;11(10):1358-1365.
234. Ramanathan, R., Sharma, A., Lee, D.D., *et al.* Multimodality therapy and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a 14-year prospective analysis of outcomes. *Transplantation.* 2014;98(1):100-106.
235. Iñárraiegui, M., Pardo, F., Bilbao, J.I., *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(7):594-601.
236. Steel, J., Baum, A., Carr, B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). *Psychooncology.* 2004;13(2):73-79.
237. Ibrahim, S.M., Mulcahy, M.F., Lewandowski, R.J., *et al.* Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: Results from a pilot study. *Cancer.* 2008;113(8):2119-2128.
238. Gulec, S.A., Pennington, K., Wheeler, J., *et al.* Yttrium-90 Microsphere-selective Internal Radiation Therapy With Chemotherapy (Chemo-SIRT) for Colorectal Cancer Liver Metastases: An In Vivo Double-Arm-Controlled Phase II Trial. *Am J Clin Oncol.* 2012.
239. Stubbs, R.S., Cannan, R.J., Mitchell, A.W. Selective internal radiation therapy with 90yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases. *J Gastrointest. Surg.* 2001;5(3):294-302.
240. Kennedy, A.S., Coldwell, D., Nutting, C., *et al.* Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int. J Radiat Oncol Biol. Phys.* 2006;65(2):412-425.

241. Stubbs, R.S., Cannan, R.J., Mitchell, A.W. Selective internal radiation therapy (SIRT) with 90Yttrium microspheres for extensive colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(38):333-337.
242. Nace, G.W., Steel, J.L., Amesur, N., *et al*. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a single institution experience. *Int. J Surg Oncol*. 2011;2011:571261.
243. Dutton, S.J., Kenealy, N., Love, S.B., Wasan, H.S., Sharma, R.A. FOXFIRE protocol: an open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-dominant metastatic colorectal cancer. *BMC. Cancer*. 2014;14(1):497.
244. Gibbs, P., GebSKI, V., Van, B.M., Thurston, K., Cade, D.N., Van Hazel, G.A. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer: the SIRFLOX study. *BMC. Cancer*. 2014;14(1):897.
245. Zerizer, I., Al-Nahhas, A., Towey, D., *et al*. The role of early (18)F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after (90)Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. *Eur. J Nucl Med Mol. Imaging*. 2012;39(9):1391-1399.
246. Kalinowski, M., Dressler, M., Konig, A., *et al*. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion*. 2009;79(3):137-142.
247. Engelman, E.S., Leon-Ferre, R., Naraev, B.G., *et al*. Comparison of transarterial liver-directed therapies for low-grade metastatic neuroendocrine tumors in a single institution. *Pancreas*. 2014;43(2):219-225.
248. Rhee, T.K., Lewandowski, R.J., Liu, D.M., *et al*. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann. Surg*. 2008;247(6):1029-1035.
249. Cao, C.Q., Yan, T.D., Bester, L., Liauw, W., Morris, D.L. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br. J Surg*. 2010;97(4):537-543.
250. King, J., Quinn, R., Glenn, D.M., *et al*. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2008;113(5):921-929.
251. Memon, K., Kuzel, T.M., Vouche, M., Atassi, R., Lewandowski, R.J., Salem, R. Hepatic yttrium-90 radioembolization for metastatic melanoma: a single-center experience. *Melanoma Res*. 2014;24(3):244-251.
252. Schelhorn, J., Richly, H., Ruhlmann, M., Lauenstein, T.C., Theysohn, J.M. A single-center experience in radioembolization as salvage therapy of hepatic metastases of uveal melanoma. *Acta Radiol. Open*. 2015;4(4):2047981615570417.
253. Xing, M., Prajapati, H.J., Dhanasekaran, R., *et al*. Selective Internal Yttrium-90 Radioembolization Therapy (90Y-SIRT) Versus Best Supportive Care in Patients With Unresectable Metastatic Melanoma to the Liver Refractory to Systemic Therapy: Safety and Efficacy Cohort Study. *Am. J. Clin. Oncol*. 2014.
254. Bangash, A.K., Atassi, B., Kaklamani, V., *et al*. 90Y radioembolization of metastatic breast cancer to the liver: toxicity, imaging response, survival. *J Vasc. Interv. Radiol*. 2007;18(5):621-628.
255. Sangro, B., Gil-Alzugaray, B., Rodríguez, J., *et al*. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*. 2008;112(7):1538-1546.
256. Jakobs, T.F., Hoffmann, R.T., Poepperl, G., *et al*. Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90) Yttrium resin-microspheres. *Eur. Radiol*. 2007;17(5):1320-1330.
257. Jiao, L.R., Szyszko, T., Al-Nahhas, A., *et al*. Clinical and imaging experience with yttrium-90 microspheres in the management of unresectable liver tumours. *Eur. J Surg Oncol*. 2007;33(5):597-602.
258. Wong, C.Y., Savin, M., Sherpa, K.M., *et al*. Regional yttrium-90 microsphere treatment of surgically unresectable and chemotherapy-refractory metastatic liver carcinoma. *Cancer Biother. Radiopharm*. 2006;21(4):305-313.
259. Lim L, Gibbs P, Yip D, *et al*. Prospective study of treatment with selective internal radiation therapy spheres in patients with unresectable primary or secondary hepatic malignancies. *Intern. Med J*. 2005;35(4):222-227.
260. Herba, M.J., Thirlwell, M.P. Radioembolization for hepatic metastases. *Semin. Oncol*. 2002;29(2):152-159.
261. Sato, K.T., Lewandowski, R.J., Mulcahy, M.F., *et al*. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. *Radiology*. 2008;247(2):507-515.
262. Benson, A.B., III, Geschwind, J.F., Mulcahy, M.F., *et al*. Radioembolisation for liver metastases: Results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur. J. Cancer*. 2013;49(15):3122-3130.

263. Bester, L., Meteling, B., Pocock, N., Saxena, A., Chua, T.C., Morris, D.L. Radioembolisation with Yttrium-90 microspheres: An effective treatment modality for unresectable liver metastases. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2013;57(1):72-80.
264. Peterson, J.L., Vallow, L.A., Johnson, D.W., *et al.* Complications after Y microsphere radioembolization for unresectable hepatic tumors: An evaluation of 112 patients. *Brachytherapy.* 2013;12(6):573-579.
265. Smits, M.L., Van den Hoven, A.F., Rosenbaum, C.E., *et al.* Clinical and laboratory toxicity after intra-arterial radioembolization with (90)y-microspheres for unresectable liver metastases. *PLoS. One.* 2013;8(7): e69448.
266. Zarva, A., Mohnike, K., Damm, R., *et al.* Safety of repeated radioembolizations in patients with advanced primary and secondary liver tumors and progressive disease after first selective internal radiotherapy. *J. Nucl. Med.* 2014;55(3):360-366.
267. Cohen, S.J., Konski, A.A., Putnam, S., *et al.* Phase I study of capecitabine combined with radioembolization using yttrium-90 resin microspheres (SIR-Spheres) in patients with advanced cancer. *Br. J. Cancer.* 2014;111(2):265-271.
268. Gunduz, S., Ozgur, O., Bozcuk, H., *et al.* Yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable liver metastases: determining the factors that lead to treatment efficacy. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(134):1529-1534.
269. Kuo, J.C., Tazbirkova, A., Allen, R., Kosmider, S., Gibbs, P., Yip, D. Serious hepatic complications of selective internal radiation therapy with yttrium-90 microsphere radioembolization for unresectable liver tumors. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2014;10(3):266-272.
270. Lam, M.G., Louie, J.D., Iagaru, A.H., Goris, M.L., Sze, D.Y. Safety of repeated yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013;36(5):1320-1328.
271. Lam, M.G., Banerjee, A., Louie, J.D., Sze, D.Y. Splenomegaly-associated thrombocytopenia after hepatic yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2014;37(4):1009-1017.
272. Piana, P.M., Bar, V., Doyle, L., *et al.* Early arterial stasis during resin-based yttrium-90 radioembolization: incidence and preliminary outcomes. *HPB (Oxford).* 2014;16(4):336-341.
273. Sag, A.A., Savin, M.A., Lal, N.R., Mehta, R.R. Yttrium-90 radioembolization of malignant tumors of the liver: gallbladder effects. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2014;202(5):1130-1135.
274. Lammer, J., Malagari, K., Vogl, T., *et al.* Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2010;33(1):41-52.
275. www.sirflox.com. 2014.
276. <http://www.octo-oxford.org.uk/alltrials/trials/FOXFIRE.html>. 2014.
277. <http://foxfireglobal.sirtex.com/>. 2014.
278. Sharma, R.A., Wasan, H.S., Love, S.B., Dutton, S., Stokes, J.C., Smith, J.L. FOXFIRE: a phase III clinical trial of chemo-radio-embolisation as first-line treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2008;20(3):261-263.

ANEXO I. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

MEDLINE (PUBMED)

# 1	("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("hepatocellular carcinoma") OR ("liver tumor") OR ("liver tumors") OR ("liver tumour") OR ("liver tumours") OR ("liver cancer") OR ("liver metastasis") OR ("liver metastases") OR ("hepatic neoplasms") OR ("hepatic neoplasm") OR ("hepatic tumor") OR ("hepatic tumors") OR ("hepatic tumour") OR ("hepatic tumours") OR ("hepatic cancer") OR ("hepatic malignancies") OR ("hepatic metastasis") OR ("hepatic metastases")
# 2	("selective internal radiation") OR (SIRT[Tiab]) OR ("selective internal radiotherapy")
# 3	radioembolization OR radioembolisation
# 4	"Yttrium Radioisotopes"[Mesh]
# 5	"Yttrium 90" OR Y90[Tiab] OR "Y 90"[Tiab]
# 6	"Microspheres"[Mesh] OR microspheres[Tiab]
# 7	"radiolabeled microsphere" OR "radiolabelled microsphere" OR "radiolabeled microspheres" OR "radiolabelled microspheres" OR "radio-labeled microspheres" OR "radio-labelled microspheres"
# 8	(Theraspher*) OR (sirtex) OR (Sir-spher*)
# 9	#4 OR #5
# 10	#6 AND #9
# 11	#2 OR #3 OR #9 OR #7 OR #8 OR #10
# 12	#1 AND #11
# 13	#11 Limits: English, French, Italian, Spanish

EMBASE

#1	'hepatocellular carcinoma'/exp OR 'hepatocellular carcinoma' OR 'liver tumor'/exp OR 'liver tumor' OR 'liver tumors' OR 'liver tumour'/exp OR 'liver tumour' OR 'liver tumours' OR 'liver metastasis'/exp OR 'liver metastasis' OR 'liver metastases' OR 'liver neoplasms' OR 'liver cancer'/exp OR 'hepatic tumor'/exp OR 'hepatic tumor' OR 'hepatic tumors' OR 'hepatic tumour' OR 'hepatic tumours' OR 'hepatic metastasis'/exp OR 'hepatic metastasis' OR 'hepatic metastases' OR 'hepatic neoplasms' OR 'hepatic cancer'/exp OR 'hepatic cancer' OR 'hepatic malignancies'
#2	'selective internal radiation' OR 'selective internal radiotherapy'
#3	sirt.ti.ab.
#4	radioembolisation OR radioembolization
#5	'radiolabelled microsphere' OR 'radiolabelled microspheres' OR 'radiolabeled microsphere' OR 'radiolabeled microspheres' OR 'radio-labeled microsphere' OR 'radio-labeled microspheres' OR 'radio-labelled microsphere' OR 'radio-labelled microspheres'
#6	therasphere OR theraspheres OR 'sir sphere' OR 'sir spheres' OR sirtex

#7	'yttrium 90'/exp OR '90 y'/exp OR '90y'/exp OR 'y 90'/exp OR 'y90'/exp OR '90 yttrium'/exp OR 'yttrium y 90'/exp OR 'radioactive yttrium'/exp OR 'radioyttrium'/exp OR 'radioyttrium y 90'/exp OR 'yttrium 90 application'/exp OR 'yttrium 90 colloid'/exp OR 'yttrium 90 isotope'/exp OR 'yttrium 90 source'/exp OR 'yttrium 90 therapy'/exp
#8	'microsphere' OR 'microspheres'
#9	#2 OR #3
#10	#7 AND #8
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #9 OR #10
#12	#1 AND #11
#13	#13 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [spanish]/lim)
#14	#13 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim
#15	#13 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [spanish]/lim) AND [medline]/lim
#16	#13 AND ([english]/lim OR [french]/lim OR [italian]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

COCHRANE (BIBLIOTECA COCHRANE PLUS)

# 1	MeSH descriptor Liver Neoplasms explode all trees
# 2	"hepatocellular carcinoma" or "hepatic tumor" or "hepatic tumors" or "hepatic tumour" or "hepatic tumours" or "liver tumor" or "liver tumors" or "liver tumour" or "liver tumours" or "liver cancer"
# 3	"liver metastases" or "liver metastasis" or "hepatic metastases" or "hepatic metastasis" or "hepatic malignancies" or "hepatic neoplasm" or "hepatic neoplasms"
# 4	(radioembolization) or (radioembolisation)
# 5	(theraspher*) or (sirtex) or (sir-spher*)
# 6	"selective internal radioation" or (sirt) or "selective internal radiotherapy"
# 7	"radiolabeled microsphere" or "radiolabelled microsphere" or "radiolabeled microspheres" or "radiolabelled microspheres" or "radiolabeled-microspheres" or "radiolabeled-microsphere" or "radio-labeled microsphere" or "radio-labelled microsphere" or "radio-labeled microspheres" or "radio-labelled microspheres"
# 8	MeSH descriptor Yttrium Radioisotopes explode all trees
# 9	"yttrium 90" or "y 90" or "y90" or "y-90" or "90 y" or "90y"
# 10	MeSH descriptor Microspheres explode all trees
# 11	(#8 OR #9)
# 12	(#10 OR #11)
# 13	(#1 OR #2 OR #3)
# 14	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #11 OR #12)
# 15	(#13 AND #14)

CRD DATABASE (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION)

1	MeSH DESCRIPTOR Liver Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Yttrium Radioisotopes EXPLODE ALL TREES
3	MeSH DESCRIPTOR Yttrium Isotopes EXPLODE ALL TREES
4	MeSH DESCRIPTOR Yttrium EXPLODE ALL TREES
5	MeSH DESCRIPTOR Neoplasms Metastasis EXPLODE ALL TREES
6	MeSH DESCRIPTOR Microspheres EXPLODE ALL TREES
7	liver
8	hepatic
9	hepatocellular
10	“selective internal radiation”
11	“sirt”
12	“selective internal radiotherapy”
13	radioembolization
14	radioembolisation
15	microspher*
16	“yttrium-90”
17	“y90” OR “y 90” OR “y-90” OR “90y” OR “90 y”
18	((theraspher*) or (sirtex) or (sir-spher*))
19	#1 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9
20	#2 OR #3 OR #4 OR #16 OR #17
21	#6 OR #15
22	#20 AND #21
23	#10 OR #11 OR #12
24	#13 OR #14
25	#18 OR #22 OR #23 OR #24
26	#19 AND #25

CLINICALTRIALS.GOV

# 1	(hepatic OR liver) AND metastasis AND (SIR-Spheres OR TheraSphere OR microspheres OR radioembolization OR radioembolisation)
# 2	SIR-Spheres OR TheraSphere OR microspheres OR radioembolization OR radioembolisation “Carcinoma, Hepatocellular”

RESULTADO MÁS DETALLADO DE LA LOCALIZACIÓN DE REFERENCIAS

La búsqueda inicial localizó 1.746 referencias:

- 607 de Medline (recuperadas a través de PubMed).
- 651 de Medline (recuperadas a través de Embase).
- 452 de Embase.
- 12 del CRD (de éstas, 3 eran duplicados).
- 24 de la Cochrane (de éstas, 3 eran duplicados).

Tras eliminar 764 referencias duplicadas y aquellas sin relación con el tema de estudio quedaron 982.

De éstas, se decidió considerar sólo las publicadas a partir del año 1.999 (tal como se justifica en el documento) con lo que quedaron 894 referencias.

Una actualización posterior de la búsqueda, llevada a cabo aplicando las mismas estrategias de búsqueda, permitió recuperar 224 referencias:

- 45 de Medline (recuperadas a través de PubMed).
- 22 de Medline (recuperadas a través de Embase).
- 157 de Embase.
- Ninguna nueva a través del CRD ni de la Cochrane.

Se excluyeron 48 no relacionadas y 43 duplicados, quedando 133 nuevas referencias.

Total de referencias de ambas búsquedas: 1.027.

ANEXO II. FORMULARIO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Datos bibliográficos.	Primer autor, Año de publicación, País, N.º de centros participantes, Tipo de publicación.
Objetivo.	Objetivo de cada estudio.
Metodología.	Diseño del estudio. Periodo de estudio. Calidad de la evidencia. Número de participantes identificados. Número de pacientes que recibió la intervención y número de participantes excluidos. Características de los grupos control e intervención, ¿son similares ambos grupos? Porcentaje de pacientes perdidos. Retiradas antes de recibir el tratamiento y los pacientes que se perdieron en el seguimiento. Tipo de análisis. Si se realizó o no un análisis por intención de tratar. Si se incluyeron todos los pacientes en el análisis. Fuente de financiación.
Participantes.	N, N en cada grupo en los comparativos, Edad (media, rango o \pm DE), Sexo (%), Estado funcional (ECOG, WHO, Karnofsky). Criterios de inclusión. Criterios de exclusión. Tumor primario, localización en hígado, número de tumoraciones en hígado, % afectación hepática, estadio tumoral, afectación extrahepática, trombosis portal, Child-Pugh, BCLC. Tratamientos previos.
Intervenciones.	RE: Tipo de microesferas, N.º sesiones, Tipo de infusión de las microesferas, Cálculo de dosis, Actividad administrada/Dosis (mediana, rango o IQR), Ingreso hospitalario vs procedimiento ambulatorio. Intención terapéutica. Tratamientos concomitantes a la RE-Y90 o de comparación: TAE, TACE, QT sistémica, Sorafenib, tratamiento de soporte paliativo. N.º sesiones, dosis administradas, Ingreso hospitalario vs Ambulatorio. Intención terapéutica. Pruebas de imagen previas a RE, de diagnóstico y para la planificación de la RE-Y90 (arteriografía, gammagrafía con 99m Tc-MAA). Pruebas de imagen y tests bioquímicos/MMTT para el seguimiento.
Resultados.	De efectividad: respuesta tumoral, criterios de respuesta tumoral utilizados. Supervivencia (Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, Supervivencia libre de progresión), Tiempo medio de seguimiento, Tiempo hasta la progresión, Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática, Cambio a otro estadio tumoral. Calidad de vida. De seguridad: efectos adversos (número, tipo, severidad, tiempo hasta la presentación, duración). Criterios de medición de los efectos adversos. Complicaciones de las intervenciones. Mortalidad global y Mortalidad relacionada con la RE.
Otros comentarios sobre el artículo.	Limitaciones del estudio. Conflictos de intereses. Otros.

ANEXO III. CRITERIOS DE RESPUESTA TUMORAL

A lo largo del tiempo se han ido utilizando y desarrollando diferentes criterios para valorar la respuesta tumoral al tratamiento. La mayoría se basan en el análisis de las pruebas de imagen CT y/o RM; otros se basan en la imagen PET.

Los criterios son los siguientes: WHO⁸⁵, EASL⁸⁶, CHOI¹⁵⁸, RECIST y RECIST v1.1^{87,225}, mRECIST⁸⁸, *PERCIST*⁹⁰, *RECICL*¹⁵⁹.

- **Lesiones diana:** son las lesiones medibles, hasta un máximo de cinco en total (y no más de dos por órgano), representativas de todos los órganos implicados. Se seleccionan y se miden en el estudio de base y posteriormente se analizan en los controles sucesivos para valorar la respuesta al tratamiento.
- **Lesiones no diana:** incluyen tanto las lesiones no medibles como las medibles (de las lesiones medibles, incluimos aquellas que exceden de las dos por órgano o al total de cinco). Estas lesiones no necesitan medirse en los estudios de seguimiento pero debe notificarse cualquier cambio en ellas.

A continuación se resumen las definiciones de respuestas para cada criterio.

Resumen de los criterios WHO, EASL, RECIST, mRECIST y RECICL para la valoración de la respuesta tumoral al tratamiento

Respuesta	Criterios de respuesta tumoral				
	WHO	EASL	RECIST	mRECIST	Choi
Completa.	Desaparición total de la lesión index.	Desaparición total del realce en la lesión index: no queda lesión viable (necrosis completa).	Desaparición de la lesión. No hacen mención a lesiones diana y no diana de adenopatías. Desaparición de cualquier realce arterial intratumoral en todas las lesiones.	Desaparición de todas las lesiones diana y no diana de adenopatías. Desaparición de cualquier realce arterial intratumoral en todas las lesiones.	Desaparición de la lesión. Desaparición de la lesión: necrosis completa.
Parcial.	Reducción $\geq 50\%$ del producto del máximo diámetro por el mayor diámetro perpendicular de la lesión o de la suma de los productos cruzados individuales de cada lesión tumoral si son varias lesiones; ausencia de lesiones nuevas y ausencia de progresión de las lesiones.	Disminución $\geq 50\%$ de la zona de realce en las lesiones al momento inicial, lo que indica necrosis parcial.	Reducción de $\geq 30\%$ del diámetro mayor de la zona de realce o en la suma de diámetros de mayor longitud si son varias lesiones diana; ausencia de lesiones nuevas y ausencia de progresión de las lesiones.	Reducción de al menos el 30% en la suma de diámetros mayor de las lesiones diana viables (realce en la fase arterial). O RC en lesiones diana pero no evaluable en lesiones no diana. O RC en lesiones diana pero no RC ni progresión en las lesiones no diana: persisten una o más lesiones no diana y/o elevación de los niveles del MMTT.	Reducción $\geq 10\%$ en el diámetro mayor o reducción $\geq 15\%$ en la densidad tumoral (unidades Hounsfield en CT). No lesiones nuevas.
Enfermedad estable.	Ni RP ni progresión.	Ni RP ni progresión.	Ni RP ni progresión.	Ni RP ni progresión.	Ni RP ni progresión.
Progresión.	Incremento $\geq 25\%$ del producto de los dos diámetros perpendiculares de la lesión index o de la suma de las áreas tumorales si son varias lesiones. O invasión vascular o incremento del ancho o longitud del trombo en vena porta. O aparición de nuevas lesiones o metástasis.	Incremento $\geq 25\%$ en el realce en la lesión index, o aparición de nuevas lesiones o metástasis o invasión vascular o incremento del ancho o longitud del trombo y/o cualquier nuevo realce en una lesión tratada.	Incremento de al menos un 20% del diámetro mayor de la suma de los diámetros de mayor longitud si son varias lesiones diana, pero no mencionan un incremento absoluto, y/o aparición de nuevas lesiones y/o progresión inequívoca de lesiones no diana.	Incremento $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana viables pero, además, debe haber un incremento absoluto ≥ 5 mm. O progresión inequívoca de lesión no diana. O aparición de nuevas lesiones.	Incremento $\geq 10\%$ en el diámetro mayor. Lesiones nuevas, nuevos nódulos intra-tumorales o incremento en el tamaño de nódulos existentes intratumorales.

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, CT: tomografía computerizada.

ANEXO IV. ARTÍCULOS EXCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Tumor primario: Carcinoma Hepatocelular	
Artículos excluidos	Motivo de exclusión
Pitton y cols ²²⁶ , She y cols ²²⁷ .	Número de pacientes inferior a 20.
Keppke y cols ²²⁸ , Iñarrairaegui y cols ²²⁹ , Young y cols ²³⁰ , Golfieri y cols ¹⁴⁴ .	Pacientes también incluidos y analizados en trabajos posteriores.
Kwok y cols ¹⁹⁶ .	No se pudo recuperar a texto completo.
Seinstra y cols ³⁸ , Vilgrain y cols ²³¹ .	Se trata sólo del protocolo de ensayo clínico.
Riaz y cols ¹⁷⁰ , Memon y cols ²³² , Salem y cols ²³³ , Ramanathan y cols ²³⁴ , Iñarrairaegui y cols ²³⁵ , Steel y cols ²³⁶ .	No estudian/no aportan datos sobre efectividad terapéutica y/o seguridad de la RE-Y90.
Tumor primario: Colangiocarcinoma intrahepático	
Artículos excluidos	Motivo de exclusión
Ibrahim y cols ²³⁷ .	Pacientes también incluidos y analizados en trabajos posteriores.
Kloeckner y cols ⁴⁵ .	Se trata sólo del protocolo de ensayo clínico.
Hyder y cols ⁴⁷ .	No aporta datos de efectividad de la RE-Y90 por separado de los datos de otras técnicas intra-arteriales.
Metástasis de Carcinoma Colorrectal	
Artículos excluidos	Motivo de exclusión
Gulec y cols ²³⁸ .	Número de pacientes inferior a 20.
Stubbs y cols ²³⁹ , Kennedy y cols ²⁴⁰ , Stubbs y cols ²⁴¹ .	Pacientes también incluidos y analizados en trabajos posteriores.
Nace y cols ²⁴² .	No se pudo recuperar a texto completo.
Dutton y cols ²⁴³ , Gibbs y cols ²⁴⁴ .	Se trata sólo el protocolo del ensayo clínico.
Zerizer y cols ²⁴⁵ .	No aportan datos de efectividad terapéutica y/o seguridad de la RE-Y90.
Metástasis de tumores Neuroendocrinos	
Artículos excluidos	Motivo de exclusión
Kalinowski y cols ²⁴⁶ , Engelman y cols ²⁴⁷ .	Número de pacientes inferior a 20.
Rhee y cols ²⁴⁸ , Cao y cols ²⁴⁹ , King y cols ²⁵⁰ .	Pacientes también incluidos y analizados en trabajos posteriores.
Metástasis de Melanoma	
Artículos excluidos	Motivo de exclusión
Memon y cols ²⁵¹ , Schelhorn y cols ²⁵² .	Número de pacientes inferior a 20.
Xing y cols ²⁵³ .	Por tratarse del único estudio posible a ser incluido, se descarta estudiar la RE-Y90 en este tumor.

Metástasis de Carcinoma de Mama

Artículos excluidos	Motivo de exclusión
Bangash y cols ²⁵⁴ .	Pacientes también incluidos y analizados en trabajos posteriores.

Varios tumores primarios o metastásicos

Artículos excluidos	Motivo de exclusión
Sangro y cols ²⁵⁵ , Atassi y cols ¹⁹³ , Jakobs y cols ²⁵⁶ , Jiao y cols ²⁵⁷ , Wong y cols ²⁵⁸ , Lim y cols ²⁵⁹ , Herba y Thirlwell ²⁶⁰ , Sato y cols ²⁶¹ , Gil-Alzugaray y cols ¹⁹⁷ , Benson y cols ²⁶² , Bestter y cols ²⁶³ , Peterson y cols ²⁶⁴ , Smits y cols ²⁶⁵ , Zarva y cols ²⁶⁶ , Cohen y cols ²⁶⁷ , Gunduz y cols ²⁶⁸ , Kuo y cols ²⁶⁹ , Lam y cols ²⁷⁰ , Lam y cols ²⁷¹ , Piana y cols ²⁷² , Sag y cols ²⁷³ .	No aportan datos de efectividad ni seguridad de la RE-Y90 por separado, según el tumor de origen.

ANEXO V. TABLAS DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Tabla 12.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos

Autor	El Fouly y cols ⁹¹	Kolligs y cols ⁹²	Ricke y cols ⁹³
Año de publicación.	2015	2015	2015
País.	Alemania	Varios países europeos	Varios europeos
Centros.	Un centro en Essen (Alemania) y otro centro en El Cairo (Egipto).	Un centro en Munich (Alemania) y otro en Navarra (España).	Multicéntrico
Diseño del estudio.	Estudio prospectivo, comparativo, controlado y no-randomizado.	Ensayo controlado y randomizado con grupos similares (SIR-TACE, identificador: NCT00867750).	Estudio prospectivo, controlado y randomizado. SORAMIC (EudraCT 2009-012576-27, NCT01126645).
Periodo de estudio.	Noviembre de 2009 y octubre de 2011.		Grupos de pacientes comparables.
Fuente de financiación.	No conflictos de interés.	Financiado por SIRTEX. Varios autores recibieron financiación de SIRTEX.	Financiado por SIRTEX Medical y Bayer Healthcare. Varios autores recibieron financiación de SIRTEX.
Tipo de análisis.	NR	Análisis por intención de tratar.	Análisis por intención de tratar.
Objetivo.	Comparar RE con TACE en pacientes con CHC estadio intermedio de la clasificación BCLC.	Comparar la efectividad, seguridad y calidad de vida de la TACE frente a la RE en pacientes con CHC no resecable.	Comparar la seguridad del Sorafenib con RE frente al sorafenib solo.
N.	N=86 RE: n=44 TACE: n=42	N=28 RE: n=13 TACE: n=15	N=40 RE + Sorafenib: n=20. Sorafenib: n=20.

Autor	El Fouly y cols ²¹	Kolligs y cols ²²	Ricke y cols ²³
Edad media (rango ±DE).	RE: 66,1 (±8,9) TACE: 58,3 (±6,7)	RE: 65,8 (± 6,73) TACE: 66,7 (± 9,04)	RE + Sorafenib: 71,1 (30-81) Sorafenib: 68,5 (50-82)
Sexo (H/M) (%).	RE: 38/4 TACE: 36/8	RE: 23/4 (86%/14%) TACE: 36/8 (82%/18%)	RE + Sorafenib: 16/4 (80%/20%) Sorafenib: 14/6 (70%/30%)
Estado funcional (ECOG, NR WHO).	RE: NR	RE: ECOG 0: n= 10 (76,9%) ECOG 1: n=3 (23,1%) TACE: ECOG 0: n= 12 (80,0%) ECOG 1: n=3 (20,0%)	RE + Sorafenib: ECOG 0: n=12 (60%) ECOG 1: n=8 (40%) Sorafenib: ECOG 0: n=15 (75%) ECOG 1: n=5 (25%)
Criterios de inclusión.	Pacientes > 18 años, con CHC estadio BCLC-B no candidatos a resección, ni ablación ni trasplante, con esperanza de vida > 3 meses, bilirrubina < 2mg/dl, no evidencia de invasión vascular ni diseminación extrahepática, buen estado general y tras un mínimo de 8 semanas si había recibido tratamiento previo.	Pacientes > 18 años con CHC irreseccable, con Child-Pugh ≤ B7 y bilirrubina ≤ 2 mg/dl, ECOG ≤ 2, no invasión vascular ni diseminación extrahepática, que tuviera ≤ 5 lesiones (≤ 20 cm de diámetro máximo total) o una única lesión ≤ 10 cm.	Pacientes ≥ 18 años con CHC intermedio o avanzado (BCLC-B o BCLC-C) con Child-Pugh B7, ECOG < 2, no candidatos a TACE, con una esperanza de vida > 16 semanas y después de al menos 12 semanas de TAE/TACE.
Criterios de exclusión.	Descompensación hepática por cirrosis, alteración renal, presencia de mts, shunt pulmonar que lleve a administrar > 30 Gy sobre una sola sesión o > 50 Gy en sesiones repetidas, flujo a estómago o duodeno que no pudiera corregirse, distribución tumoral difusa bilobar con carga tumoral > 50%, contraindicación de angiografía o cateterismo visceral selectivo.	Shunt pulmonar > 15% o captación extrahepática de MMA que haga sospechar riesgo en la administración de la RE a pesar de la embolización de arterias colaterales.	Pacientes con afectación hepática > 70%, con metástasis extrahepáticas, severa afectación de médula ósea, ascitis, embarazo o lactancia. Si la dosis sobre pulmón podía superar los 30 Gy.
Tumor primario.	CHC	CHC	CHC

Autor	El Fouly y cols ⁹¹	Kolligs y cols ⁹²	Ricke y cols ⁹³
MELD score (±SD).	RE: 9 (±3) TACE: 10 (±2)	No diferencias entre ambos grupos.	
Child-Pugh.	RE: A 37 (84%), B 7 (16%) TACE: A 33 (79%), B 9 (21%) No diferencias entre ambos grupos.	RE: 5: n=9 (69,2%), 6: n=3 (23,1%), 7: n=1 (7,7%) TACE: 5: n=9 (60,0%), 6: n=4 (26,7%), 7: n=2 (13,3%).	RE + Sorafenib: 5: n=15 (75%), 6: n=3 (15%), 7: n=1 (5%) Sorafenib: 5: n=15 (75%), 6: n=1 (5%), 7: n=2 (10%) y desconocido: n=2 (10%).
Trombosis portal.	RE: sí n=32 (73%); no n=12 (27%) TACE: sí n=37 (88%); no n=5 (12%)		RE + Sorafenib: sí: n=3 (15%) Sorafenib: sí: n=7 (35%)
Clasificación BCLC.	Todos son BCLC B (CHC intermedio)	RE: A n=5 (38,5%), B n=5 (38,5%), C n=3 (23%) TACE: A n=4 (26,7%), B n=8 (53,3%), C 3 (20%).	RE + Sorafenib: B: n=8 (40%), C: n=12 (60%) Sorafenib: B: n=6 (30%), C: n=14 (70%).
UNOS.	NR	NR	NR
Número de tumores en hígado.	RE: Solitario: n=0 Multifocal: n=44 (100%) TACE: Solitario: n=10 (24%) Multifocal: n=32 (76%).	RE: número medio: 3,5 ± 1,9. TACE: número medio: 5,0 ± 3,5.	NR

Autor	El Fouly y cols ²¹	Kolligs y cols ²²	Ricke y cols ²³
Localización en hígado. RE:	Unilobar: n=24 (54%) Bilobar: n=20 (46%) TACE: Unilobar: n=42 (95%) Bilobar: n=2 (5%)	NR	NR
% afectación hepática.	NR	NR	RE + Sorafenib: No: n=14 (70%), Sí: n=6 (30%) Sorafenib: No: n=15 (75%), Sí: n=5 (25%)
Afectación extrahepática.	NR	NR	RE + Sorafenib: n=6 (10%) Sorafenib: n=4 (7%)
Intervención 1.	RE-Y90 (en Alemania) Si bilobar, separados 4-6 semanas. Si progresión tumoral, se repite otra sesión de RE.	RE-Y90	RE-Y90 + Sorafenib a los 3 días de la RE. Sorafenib 200 mg dos veces al día durante 1 semana, luego, 400 mg dos veces al día. Dosis mediana de Sorafenib de 614 mg (rango, 45-793) durante una media de 8,5 meses.
Intervención 2.	TACE (en Egipto) 50 mg de doxorubicina con lipiodol seguido de embolización arterial utilizando partículas de 500-700 µm para ocasionar una oclusión permanente. En la mayoría de los casos, TACE selectiva. Si bilobar, separados 4-6 semanas. Antibioterapia profiláctica.	TACE: 50 mg/m ² de epirubicina + lipiodol y agente embolizante de 150-300 µm o 300-500 µm. Si se repite TACE, se realiza a las 6 semanas hasta que desaparece el realce en la RM o hasta que se confirma progresión tumoral.	Sorafenib 200 mg dos veces al día durante 1 semana, luego, 400 mg dos veces al día. Se dio continuamente hasta la progresión del tumor o hasta que aparecieron efectos adversos que requirieron interrumpir el tratamiento. Dosis mediana de Sorafenib de 557 mg (rango, 284-792) durante una media de 9,6 meses.

Autor	El Fouly y cols ²¹	Kolligs y cols ²²	Ricke y cols ²³
Tipo de microesferas.	Vidrio	Resina	Resina
N.º sesiones de RE.	RE: Total: 63 N.º medio de sesiones: 1,4 ± 0,6. N.º mediano: 1. TACE: Total: 93 N.º medio de sesiones: 2,2 ± 1,4. N.º mediano: 2	NR	NR
Tipo de infusión de las microesferas.	NR	En todo el hígado: n=7 (53,8%) Lobar: n=5 (38,5%) Segmentaria: n=1 (7,7%)	Se administró la RE de forma separada a cada lóbulo hepático en 50% (n=10). Si afectación bilobar, primero el lóbulo más afectado y la segunda sesión a las 4-6 semanas. Unilobar en los otros 10 pacientes.
Cálculo de dosis.	Fórmula (1)		Área de superficie corporal (BSA).
Dosis administrada/Ac-tividad media (rango).	NR	Actividad mediana: 1,6 GBq.	Actividad mediana: 1,87 GBq (rango: 0,54-2,35)
Ingreso hospitalario.	Tiempo medio de hospitalización: RE: 1 día (1-2). TACE: 5 días (3-9) Tiempo mediano: RE: 1 día. TACE: 2 días.	NR	NR

Autor	El Fouly y cols ²¹	Kolligs y cols ²²	Ricke y cols ²³
Intención del tratamiento.	Grupo de RE: n=44 1ª línea: n=22 Rescate: n=22 Grupo de TACE: n=42 1ª línea: n=35 Rescate: n=7	Todos, de 1ª línea.	Grupo de RE + Sorafenib: n=20 1ª línea: n=16 Rescate: n=4 Grupo de Sorafenib: n=20 1ª línea: n=14 Rescate: n=6
Pruebas de imagen previas a RE.	CT y RM.		
MAA-Tc99m.	SPECT-CT	Gammagrafía planar.	120-200 MBq de MAA-Tc99m. Gammagrafía planar.
Otros tratamientos previos.	Grupo RE: Resección: n=3 (7%) RFA: n=5 (11%) TACE: n=14 (32%) Total: n=22 (50%) Grupo TACE: Resección: n=1 (2,5%) RFA: n=5 (12%) TACE: n=1 (2,5%) Total: n=7 (17%)	NR	Embolización profiláctica de vasos extrahepáticos. Grupo RE + Sorafenib: No: n=16 (80%), TACE: n=4 (20%) Grupo Sorafenib: No: n=14 (70%), TACE: n=1 (5%), resección n=2 (10%), RFA: n=1 (5%), doxorubicina: n=1 (5%), RE lóbulo derecho seguida de embolización en lóbulo derecho: n=1 (5%).
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	Se repitió RE o TACE en los pacientes que desarrollaron recurrencia o progresión. Se repitió el mismo tratamiento que hubiera recibido la primera vez.		En el grupo de RE se inicia tratamiento con sorafenib a los 3 días.

Autor	El Fouly y cols ⁹¹	Kolligs y cols ⁹²	Ricke y cols ⁹³
Observaciones.	<p>Grupos de pacientes comparables aunque con diferencias significativas en la distribución tumoral, en el tamaño y número de nódulos, y en el número total de pacientes previamente tratados que era superior en el grupo que recibió RE.</p> <p>Diferencias significativas en el tiempo de ingreso hospitalario y en el número de sesiones terapéuticas recibidas.</p>		

Tabla 12.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos

Autor, año de publicación	El Fouly y cols ⁹¹ 2015	Kolligs y cols ⁹² 2015	Ricke y cols ⁹³ 2015
EFFECTIVIDAD.			NR
N.	RE: n=44 TACE: n=42		
Criterios de respuesta.	mRECIST	RECIST v.1.0	
Respuesta objetiva (RC+RP).	Mejor con RE, p=0,04. RE: n=33 (75%) TACE: n=21 (50%)		
Tasa de control de la enfermedad (RC+RP+EE).		RE: n=10 (76,9%) TACE: n=11 (73,3%)	
RC.	RE: n=3 (7%) TACE: n=2 (5%)		
RP.	RE: n=30 (68%) TACE: n=19 (45%)		RE: n=4 (30,8%) TACE: n=2 (13,3%)
EE.	RE: n=8 (18%) TACE: n=9 (21%)		
PE.	RE: n=3 (7%) TACE: n=12 (29%)		
Respuesta no evaluable.			
Pruebas para el seguimiento.	Clínica y laboratorio a las 2 semanas, y Clínica y RM a las 6 semanas y cada 3-6 meses.		
Técnica imagen utilizada para medir respuesta.	después, 30, 60 y 90 días, luego cada 3 meses hasta progresión o reducción.		de 24 meses o hasta el fallecimiento.
	CT trifásico o RM con contraste, 1 mes después del tratamiento y cada 3 meses.		

Autor, año de publicación	El Fouly y cols ²¹ 2015	Kolligs y cols ²² 2015	Ricke y cols ²³ 2015
MMTT pre-RE.	<p>RE: AFP media=697 ng/dl AFP mediana= 62,4 ng/dl TACE: AFP media=11.289m ng/dl AFP mediana=20,9 ng/dl</p>		
Cambio a otro estadio tumoral.	NR	<p>2 pacientes tratados con RE 2 pacientes tratados con TACE</p>	
Tiempo medio de seguimiento (rango).	<p>RE: 8,5 meses. TACE: 10 meses.</p>	<p>Al menos 12 meses o hasta el fallecimiento o hasta que terminó el estudio meses. el 11/10/2012. Mediana de 10,7 meses (IC 95%: 7,6-25,5) para ambos grupos.</p>	
Supervivencia global.	<p>Supervivencia global: Mediana (IC 95%): Similar entre ambos grupos: - grupo RE: 16,4 meses (7,9-25,3) - grupo TACE: 18 meses (12,1-25,5). Supervivencia a 1, 2 y 3 años: - grupo RE: 59%, 40% y 31%. - grupo TACE: 64%, 36% y 11%.</p>	<p>Supervivencia global: Mediana (IC 95%): - grupo RE: 3,6 meses (2,3-6,2) - grupo TACE: 3,7 meses (1,6-11,0). Supervivencia a los 6 meses: - grupo RE: 9 (69,2%) - grupo TACE: 13 (86,7%). Supervivencia a los 12 meses: - grupo RE: 6 (46,2%) - grupo TACE: 10 (66,7%).</p>	

Autor, año de publicación	El Fouly y cols ²¹ 2015	Kolligs y cols ²² 2015	Ricke y cols ²³ 2015
Tiempo hasta la progresión.	Similar para ambos: RE: 13,3 meses (IC 95%: 3,4-23,1) TACE: 6,8 meses (IC 95%: 3,9-8,8)	Tasa de progresión acumulada de la enfermedad a 1 y 2 años: RE: 42% y 73% TACE: 66% y 88%.	
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR
Calidad de vida.	NR	HRQoL: cuestionario de 45-ítems FACT-Hep basal y a las 6 semanas del tratamiento. N=18 (8 RE y 10 TACE). A las 12 semanas del tratamiento no se vieron diferencias significativas entre ambos grupos.	NR
SEGURIDAD.			
N.	CTCAE v3.0	CTCAE v3.0	CTCAE v4.0
Criterio.	Dolor abdominal: más frecuente con TACE (83% vs 5%, p< 0,001). RE: 2 TACE: 35	Complicaciones en general: RE: 3 (23,1%) TACE: 5 (33,3%)	EA en similar proporción en ambos grupos. Grupo RE+Sorafenib: 21,9% (43 de 196)
EA leves (RE vs el otro tto).	Fatiga: más frecuente con TACE (73% vs 40%, p< 0,01). RE: 18 TACE: 31	No diferencias significativas entre grupos en las complicaciones clínicas ni de laboratorio (P=0,173).	Grupo Sorafenib: 21,2% (47 de 222)

Autor, año de publicación	El Fouly y cols ²¹ 2015	Kolligs y cols ²² 2015	Ricke y cols ²³ 2015
	<p>Náuseas/vómitos más frecuente con TACE (38% vs 0%, p< 0,001). RE: 0 TACE: 16 Resto, similar frecuencia. No ulceraciones gastrointestinales, en ningún grupo. Neumonitis (n=1; 2%) sólo en grupo TACE. Neumonitis (n=1; 2%) sólo en grupo TACE. - Laboratorio: Linfopenia: más frecuente con RE (61% vs 0%; p< 0,001). Fue asintomática y durante la primera semana. RE: 27 TACE: 0 Leucocitosis: más frecuente con TACE (7% vs 0%; p< 0,01). De grado 2/3 y se resolvió espontáneamente. RE: 0 TACE: 3</p>	<p>Grupo: RE: Dolor abdominal: n=2 Diarrea: n=3 Ascitis: n=5 Úlcera gastrointestinal: n=0</p>	<p>Fatiga: fue el síntoma más frecuente en el grupo que recibió RE pero no diferencias significativas con el otro grupo: 20% vs 10%, P=0,748.</p>
EA severos.	<p>Grupo RE: Infección: n=1 Hiperbilirrubinemia: n=1 Sangrado gastrointestinal: n=1 Fallo hepático: n=1 Grupo TACE: Infección: n=1 Síndrome post-embolización: n=1 Incremento de AST: 1 Neumonía: 1</p>	<p>Grupo RE+Sorafenib: HTA: n=4 (21%) Náuseas: n=1 (5%) Vómitos: n=0 Diarrea: n=4 (20%) Síndr mano-pie: n=4 (20%) Fatiga: n=4 (20%) Anorexia: n=0 Rash: n=1 (5%) Hipoalbuminemia: n=0</p>	

Autor, año de publicación	El Fouly y cols ⁹¹ 2015	Kolligs y cols ⁹² 2015	Ricke y cols ⁹³ 2015
		Los dos casos de infecciones requirieron ingreso hospitalario.	Hiperbilirrubinemia: n=1 (5%)
			Anemia: n=1 (5%)
			Trombocitopenia: n=0
			Úlcera gastrointestinal grado 3: n=1
			Grupo Sorafenib:
			HTA: n=5 (26%)
			Náuseas: n=0
			Vómitos: n=0
			Diarrea: n=4 (20%)
			Síndr mano-pie: n=3 (15%)
			Fatiga: n=2 (10%)
			Anorexia: n=2 (10%)
			Rash: n=0
			Hipoalbuminemia: n=1 (5%)
			Hiperbilirrubinemia: n=2 (10%)
			Anemia: n=2 (10%)
			Trombocitopenia: n=0
Mortalidad global.	100%.	19 murieron (10 en el grupo de RE y 9 en el de TACE).	Grupo RE+Sorafenib: 1 fallecido por hemorragia cerebral.
Mortalidad relacionada con la RE.	Ningún caso.	Ningún caso.	Grupo Sorafenib: 1 fallecido por sangrado gastrointestinal.

Autor, año de publicación	El Fouly y cols ²¹ 2015	Kolligs y cols ²² 2015	Ricke y cols ²³ 2015
COMENTARIOS.	<p>Supervivencia ligeramente superior en grupo RE probablemente debida a las diferencias basales entre grupos.</p> <p>El análisis estratificado confirmó resultados similares de supervivencia en ambos grupos.</p> <p>Principal desventaja de la TACE: necesidad de repetir el tratamiento.</p> <p>Esto y la necesidad de estar ingresado en hospital, además de los efectos adversos de la TACE, y que son equivalentes en supervivencia, hacen de la RE una buena opción.</p>	<p>No existen diferencias sustanciales entre ambos tratamientos ni en efectividad (respuesta tumoral y paso a otro estadio inferior) ni en supervivencia ni en seguridad.</p> <p>Por esto, RE podría ser igual de efectivo que TACE para rebajar el estadio tumoral y convertir al paciente en candidato a trasplante.</p>	<p>Efectos adversos en general similares en ambos grupos.</p>

Tabla 12.a (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos

Autor	Gramenzi y cols ⁹⁴	Moreno-Luna ⁹⁵	Salem y cols ⁹⁶
Año de publicación.	2015	2013	2011
País.	Italia	EEUU	EEUU
Centros.	Un centro	Un centro	Un centro
Diseño del estudio.	Análisis retrospectivo de un estudio comparativo y no-randomizado, de pacientes consecutivos.	Estudio retrospectivo, comparativo, no-randomizado, de pacientes randomizado. Grupos de pacientes comparables.	Estudio comparativo, no-randomizado, con pacientes consecutivos.
Periodo de estudio.	RE: septiembre de 2005 a octubre de 2012. Sorafenib: mayo de 2008 a septiembre de 2012.	Periodo de estudio del grupo de RE: abril de 2005 a febrero de 2008. Periodo de estudio del grupo de TACE: abril de 1999 a agosto de 2007. Seguimiento desde febrero de 2008 a junio de 2012.	Fin de recogida de datos en diciembre de 2008.
Fuente de financiación.	No conflictos de interés.	Financiado por NIH y Nordion (a un investigador). Declaran que no hubo conflicto de intereses.	No hubo.
Objetivo.	Comparar la efectividad y seguridad de RE con sorafenib en pacientes con CHC estadio avanzado de la clasificación BCLC.	Comparar efectividad y seguridad de RE con microesferas de vidrio y la TACE (doxorubicina y mitomicina-C).	Comparar la RE con microesferas de vidrio y la TACE (doxorubicina, cisplatino y mitomicina).
N.	N=137 RE: n=63 Sorafenib: n=74	N=116 RE: n=61. TACE: n=55.	N=245 RE: n=123 TACE: n=122.
Edad media (rango).	RE: 66 ± 9 Sorafenib: 71 ± 10	RE: 64 (29-88) TACE: 66 (46-84)	RE: 66 (30-88) TACE: 61 (33-88)
Sexo (H/M) (%).	RE: 50/13 (9,4%/20,6%) Sorafenib: 64/10 (86,5%/13,5%)	RE: 49/12 (80%/20%) TACE: 43/12 (78%/22%)	RE: 87/36 (71%/29%) TACE: 102/20 (84%/16%)

Autor	Gramenzi y cols ⁵⁴	Moreno-Luna ⁹⁵	Salem y cols ⁹⁶
Estado funcional (ECOG, WHO).	<p>RE:</p> <p>ECOG 0: n=48 (76,7%)</p> <p>ECOG 1: n=15 (23,8%)</p> <p>Sorafenib:</p> <p>ECOG 0: n=45 (60,8%)</p> <p>ECOG 1: n=29 (39,2%)</p>	<p>RE:</p> <p>ECOG 0: n= 51 (84%)</p> <p>ECOG 1: n=7 (11%)</p> <p>ECOG 2: n=3 (5%)</p> <p>TACE:</p> <p>ECOG 0: n= 40 (73%)</p> <p>ECOG 1: n=15 (27%)</p> <p>ECOG 2: n=0 (0%)</p>	
Criterios de inclusión.	<p>Pacientes > 18 años, con esperanza de vida > 3 meses, ECOG ≤ 1, con CHC estadio B o C, bilirrubina ≤ 2mg/dl, granulocitos ≥ 1,5*10⁹ /L y conteaje plaquetario ≥ 50*10⁹/L.</p>	<p>Pacientes con CHC no reseccable ni candidato a ablación local, con esperanza de vida > 3 meses, con bilirrubina < 2,0 mg/dl, candidatos a terapia intra-arterial y después de al menos 4 semanas de RT, QT sistémica o cirugía.</p>	<p>Pacientes con CHC no reseccable y con bilirrubina < 3,0 mg/dL, candidatos a terapia intra-arterial.</p>
Criterios de exclusión.	<p>Carga tumoral > 50%, metástasis extrahepáticas, ascitis, Child-Pugh > 8, infección aguda no controlada, creatinina > 2 mg/dl, insuficiencia pulmonar, RT o QT sistémica previas, trasplante previo o situación de inmunodepresión, contraindicación de angiografía o cateterismo visceral selectivo, shunt hepatopulmonar > 20%, evidencia de llegada de MAA a estómago o duodeno tras embolización arterial pro-filáctica y embarazo o contraindicación para tratamiento con anticonceptivos.</p>	<p>Pacientes con contraindicación de angiografía o cateterismo visceral selectivo, si podía alcanzar el pulmón una dosis > 30 Gy, si posible flujo a estómago o duodeno tras MMA, severa afectación pulmonar o hepática, infección activa no controlada, trastorno psiquiátrico o enfermedad extrahepática con riesgo inminente para la vida.</p>	<p>Pacientes tratados con ambas terapias, RE y TACE, con trombosis portal, mts extrahepáticas y falta de seguimiento por imagen.</p>
Tumor primario.	CHC	CHC	CHC
Cirrosis.			<p>RE: sí 106 (86%), no 17 (14%).</p> <p>TACE: sí 112 (92%), no 10 (8%).</p>

Autor	Gramenzi y cols ⁸⁴	Moreno-Luna ²⁵	Salem y cols ⁸⁶
Child-Pugh.	RE: A 58 (92,1%), B 5 (7,9%) Sorafenib: A 64 (86,5%), B 10 (13,5%)	RE: A 53 (87%), B 8 (13%), C 0. TACE: A 44 (80%), B 11 (20%) y C 0.	RE: A 67 (54%), B 54 (44%), C 2 (2%). TACE: A 67 (55%), B 53 (43%) y C 2 (2%).
Trombosis portal.	RE: No: n=32 (50,8%), sí: n=31 (49,2%) Sorafenib: No: n=47 (63,5%), sí: n=27 (36,5%)	RE: A 12 (20%), B 34 (57%), C 14 (23%) y desconocido 1. TACE: A 23 (42%), B 13 (24%), C 19 (35%).	RE: sí 90 (73%), no 33 (27%). TACE: sí 98 (80%), no 24 (20%).
Clasificación BCLC.	RE: B: n=26 (41,3%), C: n=37 (58,7%). Sorafenib: B: n=39 (52,7%), C: n=35 (47,3%).	RE: A 43 (35%), B 65 (53%), C 13 (10%) y D 2 (2%). TACE: A 47 (39%), B 61 (50%), C 12 (9%) y D 2 (2%).	RE: T1 1 (1%), T2 44 (36%), T3 43 (35%) y T4 35 (28%). TACE: T1 4 (3%), T2 46 (38%), T3 35 (29%) y T4 37 (30%).
UNOS.	NR	NR	NR
Número de tumoraciones en hígado.	RE: Solitario: n=21 (33,3%), Multifocal: n=42 (66,7%). Sorafenib: Solitario: n=11 (14,9%), Multifocal: n=63 (85,1%).	RE: Solitario: n=13 (22%) Multifocal: n=48 (79%). TACE: Solitario: n=20 (37%) Multifocal: n=35 (64%).	RE: Solitario: n=55 (45%) Multifocal: n=68 (55%). TACE: Solitario: n=57 (47%) Multifocal: n=65 (53%).
Localización en hígado.	RE: infusión lobar en todos, Unilobar: n=11 Bilobar: n=8 En todo el hígado: n=1.	RE: Unilobar: n=79 (64%) Bilobar: n=44 (36%) TACE: Unilobar: n=80 (66%) Bilobar: n=42 (34%)	RE: Unilobar: n=79 (64%) Bilobar: n=44 (36%) TACE: Unilobar: n=80 (66%) Bilobar: n=42 (34%)
% afectación hepática.	NR	NR	NR

Autor	Gramenzi y cols ⁵⁴	Moreno-Luna ⁹⁵	Salem y cols ⁹⁶
Afectación extrahepática.	NR	RE: n=6 (10%) TACE: n=4 (7%)	RE-Y90 5 días de inhibidores de la bomba de protones.
Intervención 1.	RE-Y90	RE-Y90	RE-Y90 5 días de inhibidores de la bomba de protones.
Intervención 2.	Sorafenib 400 mg dos veces al día. Dosis inferiores cuando aparecen efectos adversos al sorafenib.	TACE: 50 mg de doxorubicina + 10 mg de mitomicina-C + contraste + embolización con partículas de 250-355 µm para ocasionar una oclusión permanente. Ingreso 24 horas. Analgésicos y antibióticos orales.	TACE: 30 mg de doxorubicina, 100 mg de cisplatino y 30 mg de mitomicina + embolización con partículas de 300-500 µm para ocasionar una oclusión permanente. Ingreso 1 o 2 días. 2 semanas de anti-eméticos y analgésicos si necesario. 5 días de antibióticos.
Tipo de microesferas.	Resina	Vidrio	Vidrio
N.º sesiones de RE.	N.º medio de sesiones: 1 (IQR: 1-2).	Vidrio	RE: n.º medio de sesiones: 1 (IQR: 1-2).
Tipo de infusión de las microesferas.	Lobar (n=27) o segmentaria (n=29) según la extensión del tumor. Total (n=1).	Vidrio	TACE: n.º medio de sesiones: 2 (IQR: 1-3). NR
N.º sesiones de las microesferas.	Si afectación bilobar, la segunda sesión se realizó a los 30 días. Si se consideró necesario una segunda dosis en el mismo lóbulo, esta segunda se realiza a los 3 meses. Máximo de dos tratamientos de RE por lóbulo.	Sólo lobar. Si bilobar, la segunda dosis unas 2 semanas después de la revisión al mes, siempre que no hubiera afectación hepática.	NR
Cálculo de dosis.	Área de superficie corporal (BSA).	Fórmula (1)	Fórmula (1)
Dosis administrada/Actividad media (rango).	Actividad media inyectada: 1,71 GBq (rango: 0,45-2,41)	Fórmula (1)	110 Gy de dosis media de radiación en hígado (IC 95%: 102-115) y 3,7 (IC 95%: 2,9-5) Gy en pulmón.

Autor	Gramenzi y cols ⁵⁴	Moreno-Luna ⁹⁵	Salem y cols ⁹⁶
Ingreso hospitalario.	NR	RE: 97% no ingresó. TACE: Ingreso 24 horas en 42 (78%) pacientes, 11 (20%) entre 2-12 días y 1 (2%) paciente no ingresó.	RE: 0 noches. TACE: 1,8 (1-11). (P< 0,001)
Intención del tratamiento.	Grupo RE: n=63 1ª línea: n=42 Rescate: n=21 Grupo Sorafenib: n=74 1ª línea: n=32 Rescate: n=42	1ª línea.	Grupo RE: 1ª línea en 112 (91%); fracaso RFA 8 (7%) y resección 3 (2%). Grupo TACE: 1ª línea en 112 (92%); fracaso RFA 6 (5%) y resección 4 (3%).
Pruebas de imagen previas a RE.	CT y RM.		
MAA-Tc99m.	150 MBq de MAA-Tc99m. Gammagrafía planar y SPECT.		Gammagrafía planar.
Otros tratamientos previos.	Grupo RE: Sí: n=21 (50,8%) Grupo Sorafenib: Sí: n= 42 (56,8%)	Embolización profiláctica de vasos extra-hepáticos: n=35 (57%).	Embolización profiláctica de vasos extra-hepáticos: n=40 (33%).
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	Grupo RE: – Trasplante: n=2 – Sorafenib: n=10 (por progresión) – Resto, tratamiento de soporte.	7 pacientes después de RE recibieron NR TACE. 2 pacientes que recibieron TACE fueron tratados después con RE sobre el otro lóbulo hepático, ninguno recibió RE en el mismo lóbulo que la TACE.	NR

Autor	Gramenzi y cols ⁵⁴	Moreno-Luna ⁹⁵	Salem y cols ⁹⁶
Limitaciones.	<p>Análisis retrospectivo. No grupo similares: los pacientes del grupo de sorafenib eran significativamente mayores, con más enfermedad multinodular y mayor prevalencia de comorbilidades que los del grupo de RE. Generaron dos grupos pareados comparables, de 32 pacientes, mediante el modelo de emparejamiento «propensity» para evitar el efecto confundidor de las covariables.</p> <p>Pequeño tamaño muestral.</p>	<p>Diseño retrospectivo. Muestra pequeña.</p> <p>A pesar de considerar dos grupos comparables, el número mayor de pacientes con BCIC A fue tratado con TACE y mayor número de pacientes BCIC B y C con RE. Por este motivo se realizó análisis de sensibilidad que mostró supervivencia similar entre ambos tratamientos para cada clase.</p>	<p>En pacientes mayores se utilizó con más frecuencia RE por su gran tolerancia y no ser necesario ingreso hospitalario. Entre ambos grupos, diferencia significativa en edad.</p> <p>En jóvenes se aplicó más la TACE con el fin de llevarles a un estadio inferior para hacerlos candidatos a trasplante.</p> <p>No-randomización por lo que son posibles los sesgos de selección, la presencia de actores de confusión, etc.</p>
Observaciones.	<p>Similar supervivencia en ambos grupos de tratamiento aunque mejor respuesta objetiva en los tratados con RE y mayor TTP en los que recibieron sorafenib. Esto puede deberse a la diferente forma de actuar sobre el tumor.</p>		

Tabla 12.b (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos

Autor, año de publicación	Gramenzi y cols ⁹⁴ 2015	Moreno-Luna ⁹⁵ 2013	Salem y cols ⁹⁶ 2011.
EFFECTIVIDAD.			
N.	RE: n=63 (100%) Sorafenib: n=67 (90,5%)	RE: n=57 TACE: n=47	mRECIST
Criterios de respuesta.	mRECIST	mRECIST	Respuesta según criterios de tamaño WHO (con CT o RM) o criterios de necrosis de la EASL. Reducción de la AFP.
Respuesta objetiva: RC+RP.	Significativamente mejor con Sorafenib: n=3 (9,4%) (p< 0,0001) RE: n=20 (62,5%)	Significativamente mejor con RE RC+RP RE: n=29 (51%) TACE: n=24 (51%)	Ligeramente superior con RE: 60 (49%) vs 44 (36%); p=0,104 siguiendo criterios WHO. No diferencias si se aplican criterios EASL: RE: 88 (72%) vs 84 (69%) con TACE.
Control de enfermedad: RC+RP+EE.	Significativamente mejor con Sorafenib: n=14 (46,9%) (p< 0,004) RE: n=26 (81,3%)	Significativamente mejor con RE RE: n=7 (12%) TACE: n=2 (4%)	
RC.	RE: n=12 (14,3%) Sorafenib: n=0	RE: n=7 (12%) TACE: n=2 (4%)	
RP.	RE: n=34 (53,9%) Sorafenib: n=7 (9,5%)	RE: n=22 (39%) TACE: n=22 (47%)	
EE.	RE: n=12 (14,3%) Sorafenib: n=31 (41,9%)	RE: n=22 (39%) TACE: n=16 (34%)	
PE.	RE: 17 (53,1%) Sorafenib: 21 (72,4%)	RE: n=5 (9%) TACE: n=7 (15%)	

Autor, año de publicación	Gramenzi y cols ⁹⁴ 2015	Moreno-Luna ⁹⁵ 2013	Salem y cols ⁹⁶ 2011.
Respuesta no evaluable.	Sorafenib: 4 fallecieron antes del primer control, 3 tuvieron seguimiento irregular.	5 pacientes que recibieron RE y 8 que recibieron TACE.	
Pruebas para el seguimiento.	CT o RM con contraste, 1 mes después del tratamiento y cada 3 meses.	A los 60 y 90 días, clínico y de laboratorio.	CT trifásico o RM de contraste cada 2-3 meses.
Técnica imagen utilizada para medir respuesta.	CT y/o RM a los 30-90 días y luego, cada 2-3 meses.		
MMTT pre-RE.	AFP		AFP > 200 ng/ml; RE: n=41 (33%) TACE: n=38 (30%)
MMTT post-RE.			Reducción significativa de la AFP: - reducción > 50%: en 22 (59%) TACE y en 32 (80%) RE, (p=0,086). - reducción > 90%: en 14 (38%) TACE y 19 (48%) RE, (p=0,532). - normalización completa: en 4 (11%) TACE y 9 (22%) RE, (p=0.288).
Cambio a otro estadio tumoral.	Grupo RE: 2 pacientes, descenso a un estadio candidato a trasplante.		
Tiempo medio de seguimiento (rango).	Tiempo medio para ambos grupos: 4 meses (rango: 2-36,5). Significativamente superior con RE (p=0,012). RE: 5 meses (rango, 1-36,5) Sorafenib: 3 meses (rango, 1-21)	Ambos grupos se siguieron hasta julio de 2012.	Pacientes con TACE: 32,6 meses Pacientes con RE: 22,7 meses.

Autor, año de publicación	Gramenzi y cols ⁹⁴ 2015	Moreno-Luna ⁹⁵ 2013	Salem y cols ⁹⁶ 2011.
Supervivencia global (RE vs el otro tto).	<p>Similar entre ambos grupos (p=0,959). RE: 13,2 (IC 95%=6,1-20,2) meses. Sorafenib: 14,4 (IC 95%=4,3-24,5) meses. En grupo RE, supervivencia a 1, 2 y 3 años: 51,8%, 27,8% y 21,6%. En grupo Sorafenib, supervivencia a 1, 2 y 3 años: 52,1%, 29,3% y 14,7%. También similar supervivencia en ambos grupos para los BCLC B y C.</p>	<p>Similar entre ambos grupos: (Mediana) RE: 541 días (15,0 meses) TACE: 432 días (14,4 meses) (p=0,47). Supervivencia a los 2, 3 y 5 años también fue similar entre ambos grupos.</p>	<p>Similar entre ambos grupos mediana (IC 95%): RE: 20,5 (15,7-29,1) meses TACE: 17,4 (13,9-18,7) meses (p=0,232) HR=1,06 (0,70-1,62); (p=0,780). Mayor supervivencia si: - sexo mujer: HR=1,69 (1,06-2,68; p=0,027). - Child-Pugh A: HR=0,58 (0,39-0,88; p=0,010). - ECOG 0: HR=0,57 (0,37-0,87; p=0,009). - UNOS T1/T2: HR=0,33 (0,19-0,56; p< 0,001). - UNOS T3: HR=0,48 (0,30-0,77; p=0,003).NR</p>
Tiempo hasta la progresión.	<p>Similar para ambos: RE: 13,3 meses (IC 95%: 3,4-23,1) TACE: 6,8 meses (IC 95%: 3,9-8,8) Tasa de progresión acumulada de la enfermedad a 1 y 2 años: RE: 42% y 73% TACE: 66% y 88%.</p>	NR	<p>RE: 13,3 (9,3-25,0) meses TACE: 8,4 (7,3-10,6) meses (p=0,046).</p>
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR
Calidad de vida.	NR	NR	NR

Autor, año de publicación	Gramenzi y cols ⁹⁴ 2015	Moreno-Luna ⁹⁵ 2013	Salem y cols ⁹⁶ 2011.
SEGURIDAD.			
N.	Todos los descritos eran en los primeros 30 días.		
Criterio.	CTCAE v3.0	CTCAE v4.0	CTCAE v3.0
% leves. (RE vs el otro tto).	EA de cualquier grado fueron más frecuentes en grupo de Sorafenib (p< 0,001) RE: n=37 (59%) Sorafenib: n=67 (91%) De grado 1/2: RE: n=16 (30%) Sorafenib: n=63 (85%) Grupo RE: Diarrea: n=0 Náuseas/vómitos: n=1 (2%) Dolor abdominal: n=5 (8%) Anorexia: n=0 Hipertensión arterial: n=0 Fatiga: n=6 (9%) Ascitis: n=0 Reacción cutánea mano-pie: n=0	Fatiga: más frecuente con RE (28 vs 11; p=0,003). Dolor abdominal: más frecuente con TACE pero no diferencias significativa (18 vs 24; p=0,11). Fiebre: más frecuente con TACE (12 vs 4; p=0,02) Resto, similar frecuencia. Tampoco diferencias entre ambos grupos en cuanto a toxicidad de enzimas hepáticas ni bilirrubina. Todos de grado 1 salvo 1 paciente tratado con RE que sufrió fatiga grado 3 y 1 paciente tratado con TACE que sufrió fiebre grado 3.	Fatiga: más frecuente con RE (68 vs 47; p=0,074) Dolor abdominal: más frecuente con TACE (46 vs 18; p< 0,001). Diarrea, más frecuente con TACE pero no diferencias significativa (10 vs 2; p=0,115). Fiebre: más frecuente con RE, pero no diferencias significativas (10 vs 2; p=0,205) El tratamiento recibido no fue un factor pronóstico: HR=1,06; IC95%=0,70-1,62).
Grupo Sorafenib:	Diarrea: n=29 (39%) Náuseas/vómitos: n=11 (15%) Dolor abdominal: n=9 (12%) Anorexia: n=7 (10%) Hipertensión arterial: n=8 (11%) Fatiga: n=18 (24%) Ascitis: n=8 (11%) Reacción cutánea mano-pie: n=21 (28%)		

Autor, año de publicación	Gramenzi y cols. ⁸⁴ 2015	Moreno-Luna ⁹⁵ 2013	Salem y cols. ⁹⁶ 2011.
% severos (RE vs el otro tto).	<p>Similar frecuencia en ambos grupos (p=0,7)</p> <p>RE: n=21 (33%)</p> <p>Sorafenib: n=22 (30%)</p> <p>Grupo RE:</p> <p>Diarrea: n=0</p> <p>Náuseas/vómitos: n=0</p> <p>Dolor abdominal: n=0</p> <p>Anorexia: n=0</p> <p>Hipertensión arterial: n=0</p> <p>Fatiga: n=1 (2%)</p> <p>Ascitis: n=0</p> <p>Reacción cutánea mano-pie: n=0</p> <p>Grupo Sorafenib:</p> <p>Diarrea: n=1 (1%)</p> <p>Náuseas/vómitos: n=2 (3%)</p> <p>Dolor abdominal: n=0</p> <p>Anorexia: n=0</p> <p>Hipertensión arterial: n=3 (4%)</p> <p>Fatiga: n=8 (11%)</p> <p>Ascitis: n=0</p> <p>Reacción cutánea mano-pie: n=1 (1%)</p>	<p>No úlceras gastrointestinales con ninguno de los dos tratamientos.</p> <p>Mayor incremento de AST/ALT en pacientes que recibieron TACE vs RE: 36 (29%) vs 14 (11%) (p=0,004).</p>	
Mortalidad global.	<p>Fallecieron 101 pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupo RE: n=43 (68,3%) - grupo Sorafenib: n=58 (78,4%) <p>RE vs Sorafenib:</p> <p>Por progresión tumoral: 18 (41,9%) vs 38 (65,5%) (P=0,0257)</p> <p>Por fallo hepático: 18 (41,9%) vs 16 (27,6%) (P=0,1433)</p> <p>Otras causas: 7 (16,3%) vs 4 (6,9%) (P=0,1968)</p>	<p>Fallecieron 113 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupo RE: n=54 - grupo TACE: n=59. 	<p>NR</p>

Autor, año de publicación	Gramenzi y cols ⁹⁴ 2015	Moreno-Luna ⁹⁵ 2013	Salem y cols ⁹⁶ 2011.
Mortalidad relacionada con la RE. COMENTARIOS.	<p>NR</p> <p>Los factores pronósticos independientes: TVP del tronco principal (HR=2,241; IC 95%: 1,190-4,222; p=0,012), el estado de salud (HR=2,579; IC 95%: 1,656-4,017; p=0,000), y puntuación MELD (HR=1,721; IC 95%: 1,115-2,655; p=0,014).</p>	<p>NR</p> <p>Supervivencia y respuesta tumoral similar en ambos grupos. Efectos adversos en general similares en ambos grupos. 72% recibieron un solo tratamiento de RE, mientras que el 60% de pacientes tratados con TACE necesitaron varios tratamientos.</p>	<p>NR</p> <p>El tiempo hasta obtener la respuesta parcial fue más corto con RE (6,6 vs 10,3 meses; p=0,05). Las variables de mejor pronóstico fueron sexo mujer, ECOG 0, Child-Pugh A. A pesar de haber sido utilizada en un grupo de pacientes de edad más avanzada que los que recibieron TACE, la RE ha demostrado ser muy bien tolerada, sin necesidad de requerir hospitalización.</p>

Tabla 12.a (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos

Autor	Carr y cols ⁹⁷	Kooby y cols ⁹⁸	Lewandowski y cols ⁹⁹
Año de publicación.	2010	2010	2009
País.	EEUU	EEUU	EEUU
Centros.	Un centro	Un centro	Un centro
Diseño del estudio.	Estudio comparativo no-randomizado de dos cohortes secuenciales, open-label. Pacientes consecutivos.	Estudio comparativo no-randomizado con grupos similares.	Dos cohortes no-randomizadas, grupos comparables, sin diferencias estadísticamente significativas en las características basales al inicio del estudio. Los dos grupos proceden de una cohorte de 276 pacientes tratados con RE (n=126) o con TACE (n=150).
Periodo de estudio.	Periodo de estudio del grupo de TACE: 1992-2000. Periodo de estudio del grupo de RE: 2000-2005.	Periodo de estudio del grupo de TACE: enero-1996 a diciembre-2006, en una base de datos retrospectiva. Periodo de estudio del grupo de RE: desde 2003 en adelante. Se recogieron datos de forma prospectiva.	Enero-2000 a diciembre-2008.
Fuente de financiación.	Proyecto NIH.	NR la fuente de financiación. No conflictos de interés.	Uno de los autores es consejero de MDS Nordion.
% pacientes perdidos.		A dos 2 pacientes no se les realiza RE por shunt pulmonar > 20%.	8 pacientes tratados con TACE: 2 recibieron trasplante enseguida, 3 fallecieron por los efectos adversos y 3 se perdieron en el seguimiento. No se perdió ningún paciente tratado con RE.

Autor	Carr y cols ⁹⁷	Kooby y cols ⁹⁸	Lewandowski y cols ⁹⁹
Tipo de análisis.	Los 8 pacientes tratados con TACE per- didos no se incluyeron en el análisis de la respuesta tumoral ni downstaging. Sí se consideraron todos los pacientes tratados con TACE en el análisis de se- guridad y supervivencia. Todos los tratados con RE se incluyeron en todos los análisis.		
Objetivo.	Comparar RE con TACE (cisplatino).	Comparar la efectividad y toxicidad de la TACE (doxorubicina, cisplatino y mi- tomicina) frente a la RE.	Comparar la efectividad de la RE frente a TACE en pacientes con CHC con el fin de disminuir el estadio UNOS de T3 a T2.
N.	N=790 RE: n=99 TACE: n=691	N=71 RE: n=27 TACE: n=44	N=86 RE: n=43 TACE: n=43.
Edad media (rango).	RE: 66 (30-88) TACE: 61 (33-88)	RE: 58,7 ±10,8 TACE: 61,0 ±9,9	RE: 68 (44-88) TACE: 65 (36-89)
Sexo (H/M) (%).	RE: 70/29 (70%/30%) TACE: 518/173 (75%/25%)	RE: 23/4 (86%/14%) TACE: 36/8 (82%/18%)	RE: 38/5 (88%/12%) TACE: 36/7 (84%/16%)
Estado funcional (ECOG, WHO).	Pacientes con CHC no candidatos a re- sección, ni ablación ni trasplante, con ECOG=0-1.		
Criterios de inclusión.	Pacientes con CHC multifocal o con cirrosis, no candidatos a resección ni trasplante ni ablación, sin afectación extrahepática, con AFP > 400 ng/mL.		
Criterios de exclusión.	Analítica de función hepática y renal patológica, presencia de mts, shunt pulmonar que lleve a administrar > 30 Gy a pulmón.		
Tumor primario.	CHC	CHC	CHC

Autor	Carr y cols ⁹⁷	Kooby y cols ⁹⁸	Lewandowski y cols ⁹⁹
Cirrosis.	RE: sí: n=80 (80%) TACE: sí: n=462 (66%)		MELD score pretratamiento: - grupo TACE: 9 (IC 95%: 7-10,7) - grupo RE: 8 (IC 95%: 7-11)
Child-Pugh.		RE: A: n=13 (48%), B: n=14 (52%). TACE: A: n=22 (50%), B: n=22 (50%).	RE: A: n=24 (56%), B: n=19 (44%), C: n=0 (0%). TACE: A: n=23 (53%), B: n=18 (42%), C: n=2 (5%).
Trombosis portal.	RE: sí: n=28 (28%). TACE: sí: n=295 (42%). (p=0,08)		RE: sí: n=32 (74%). TACE: sí: n=33 (77%).
Clasificación BCLC/OKUDA.		RE: I 13 (48%), II 13 (48%) y III 1 (4%). TACE: I 15 (34%), II 27 (61%) y III 3 (5%). (p=0,05)	RE: A: n=0 (0%), B: n=34 (79%), C: n=9 (21%) y D: n=0 (0%). TACE: A: n=0 (0%), B: n=37 (85%), C: n=4 (10%) y D: n=2 (5%). T3 100%
UNOS.			
Número de tumores en hígado. ≥ 5 nódulos.	RE: n=26 (26%) TACE: n=257 (37%)	RE: único: n=12 (44%) multifocal: n=15 (56%). TACE: único: n=25 (57%) multifocal: n=19 (43%).	RE: único: n=20 (47%) multifocal: n=23 (53%). TACE: único: n=23 (53%) multifocal: n=20 (47%).
Localización en hígado.	RE: Unilobar: n=56 (57%) Bilobar: n=43 (43%) TACE: Unilobar: n=337 (49%) Bilobar: n=354 (51%)		

Autor	Carr y cols ⁹⁷	Kooby y cols ⁹⁸	Lewandowski y cols ⁹⁹
Intervención 1.	RE-Y90 Si progresión tumoral, se repite otra sesión de RE.	RE-Y90	RE-Y90
Intervención 2.	TACE: cisplatino (125 mg/m ²) junto a 20 mg de dexametasona y 5 mg de sulfato de morfina para controlar el dolor. También antibioterapia profiláctica. Cateterización selectiva de la arteria hepática dcha o izda. Si TVP, se utiliza protocolo para realizar oclusión parcial. Se repitió cada 8-12 semanas.	TACE: 50 mg de doxorubicina, 100 mg de cisplatino y 8 mg de mitomicina + embolización con partículas de alcohol polivinilo de 150-250 µ de diámetro.	TACE: 30 mg de mitomicina, 30 mg de adriamicina y 100 mg de cisplatino mezclado con lipiodol y partículas embolizantes.
Tipo de microesferas.	Vidrio	Resina	Vidrio
N.º sesiones de RE.	RE: 1 sesión, salvo en 30% que necesitó 2 sesiones. TACE: n.º medio de sesiones de 2,5 (rango 2-12).	RE: n.º medio de sesiones: 1,2 ±1,1. TACE: n.º medio de sesiones: 1,3 ±1,2.	RE: media (rango): 1,8 (1-6) mediana (IC 95%): 1 (1-2). TACE: media (rango): 2,0 (1-5) mediana (IC 95%): 2(1-2).
Tipo de infusión de las microesferas.	Inyección rápida en bolo, en 1-5 minutos en arteria hepática dcha o izda.	Inyección lobar en catéter colocado en arteria hepática derecha o izquierda.	RE: lobar: 23 (53%), selectiva: 20 (46%). TACE: lobar: 19 (44%), selectiva: 24 (56%).
Cálculo de dosis.	Fórmula (1)	Área de superficie corporal	Fórmula (1)
Dosis administrada/Actividad media (rango).	135-150 Gy	740-2.220 MBq por lóbulo.	Actividad media: 1,61 GBq (0,54-2,97) Dosis media: 110,2 Gy (53-284)
Ingreso hospitalario.	No	RE: 1,7± 1,7 noches. TACE: 6,0± 11,0 noches. (p=0,05)	RE: ningún ingreso. TACE: media de 3 días (1-11).
Intención del tratamiento.	1.ª línea	1.ª línea	1.ª línea Para reducir el estadio tumoral desde T3.
Pruebas de imagen previas a RE.	CT de tórax y abdomen.	CT	RM o CT en tres fases.

Autor	Carr y cols ⁹⁷	Kooby y cols ⁹⁸	Lewandowski y cols ⁹⁹
MAA-Tc99m.	SPECT.	Gammagrafía planar.	Gammagrafía planar.
Otros tratamientos previos.	Embolización profiláctica de vasos extrahepáticos.	Embolización profiláctica de arteria gastroduodenal en 100% y de otras cuando fue necesario.	Antibióticoterapia en grupo de pacientes que recibieron TACE.
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.			Tras TACE, analgésicos y antibióticos.
Limitaciones.	Posibles sesgos (sesgos de selección) por considerar dos cohortes secuenciales.	Diferentes periodos de estudio para las dos técnicas, escaso número de pacientes, estudio no randomizado.	No-randomizado, un solo centro, posible sesgo de selección porque los pacientes mayores y más débiles se trataron con RE (éste es el motivo del menor número de trasplantados en este grupo).
Observaciones.	Ambos tratamientos parecen semejantes como terapias regionales en CHC no resecable y no metastásico, con supervivencias similares. Desventaja de la TACE frente a la RE es la necesidad de repetir varias sesiones.	Diferencias pretratamientos entre grupos en cuanto a infección por VHC e invasión vascular macroscópica. No-randomizado por lo que son posibles los sesgos de selección y de recuerdo.	Variabilidad en la medición de las lesiones después del tratamiento.

Tabla 12.b (cont. 2). Extracción de resultados de la RE-Y90 en CHC. Estudios comparativos

Autor, año de publicación	Carr y cols ⁹⁷ 2010	Kooby y cols ⁹⁸ 2010	Lewandowski y cols ⁹⁹ 2009
EFFECTIVIDAD.	N= 43 en grupo RE N=35 en grupo TACE	N= 43 en grupo RE N=35 en grupo TACE	N= 43 en grupo RE N=35 en grupo TACE
Criterios de respuesta.	WHO	RECIST	Criterios WHO y EASL
Control de enfermedad (RC+RP+EE).	RE: 76% TACE: 89%.		
	Similar respuesta tumoral con ambos tratamientos, aunque la RE comienza a ejercer su efecto algo más tarde que la TACE.		
RC.	RE: n=3 (3%) TACE: n=37 (5%)	RE: n=0 (0%) TACE: n=1 (2%)	- Según criterios WHO: RE: 0 (0%) vs TACE: 0 (0%) - Según criterios EASL: RE: 20 (47%) vs TACE: 6 (17%), p=0,13. Tiempo medio hasta la RC: RE: 6,1 m (IC 95%:4,2;-) vs TACE: no se alcanza, p=0,017.
RP.	RE: n=38 (38%) TACE: n=380 (55%)	RE: n=3 (11%) TACE: n=2 (4%)	- Según criterios WHO: RE: 26 (61%) vs TACE: 13 (37%), p=0,07. Tiempo medio hasta la RP: RE: 4,2 m (IC 95%: 3,3-6,9) vs TACE: 10,9 m (IC 95%: 7,3;-), p=0,025. - Según criterios EASL: RE: 17 (39%) vs TACE: 19 (54%) Tiempo medio hasta la RP: RE: 1,3 m (IC 95%: 1,1-2,4) vs TACE: 1,9 m (IC 95%: 1,4-3,3), p=0,04.

Autor, año de publicación	Carr y cols ⁹⁷ 2010	Kooby y cols ⁹⁸ 2010	Lewandowski y cols ⁹⁹ 2009
EE.	RE: n=35 (35%) TACE: n=199 (29%)	RE: n=11 (41%) TACE: n=16 (36%)	RE: 16 (37%) / 6 (14%) TACE: 17 (49%) / 9 (26%)
PE.	RE: n=23 (23%) TACE: n=75 (11%)	RE: n=9 (33%) TACE: n=16 (36%)	- Según criterios WHO: RE: 1 (2%) vs TACE: 5 (14%) -Según criterios EASL: RE:0 (0%) vs TACE: 1 (3%) Tiempo medio hasta la progresión global: RE: 33,3 m (IC 95%: 17,8-33,8) vs TACE: 12,8 m (IC 95%: 7,9-19,6), p=0,005.
Respuesta no evaluable.			Grupo RE: n=0 Grupo TACE: n=8
Pruebas para el seguimiento.	Controlan mediante CT o RM a los 3	CT	CT al mes y luego cada 90 días.
Técnica imagen utilizada para medir respuesta	ciclos de la TACE o 6 meses del primer tratamiento o a los 6 meses de la RE. Tests de laboratorio cada 2 meses.	AFP RE: 58 (58%) TACE: 465 (67%)	Lectura ciega de las imágenes por 5 radiólogos expertos.
MMTT pre-RE.	AFP ≥ 25 ng/ml:	AFP	
MMTT post-RE.		AFP se reduce > 30%: RE: en 5 (24%) de 21 pacientes. TACE: en 11 (26%) de 42 pacientes.	

Autor, año de publicación	Carr y cols ⁹⁷ 2010	Kooby y cols ⁹⁸ 2010	Lewandowski y cols ⁹⁹ 2009
Tests bioquímicos.	Bilirrubina 1,5 mg/dL: RE: 13 (13%) TACE: 173 (25%) (p=0,044)	Bilirrubina > 2 mg/dL: RE: en 6 (14%) pacientes. TACE: en 10 (23%) pacientes.	Bilirrubina > 2 mg/dL: RE: en 6 (14%) pacientes. TACE: en 10 (23%) pacientes.
Cambio a otro estadio tumoral.	NR	NR	Pasaron de T3 a T2: RE: 25 (58%) vs TACE: 11 (31%), p=0,023. De los 25 tratados con RE que pasaron a T2, 15 (60%) tenían lesiones únicas (p=0,005). Fueron sometidos a trasplante: - 9 (21%) de los tratados con RE vs 11 (26%) de los tratados con TACE. Fueron sometidos a resección: - 1 de los tratados con RE vs 1 de los tratados con TACE. Fueron sometidos a RFA: - 18 (42%) de los tratados con RE vs 8 (23%) de los tratados con TACE. MELD score post-tratamiento: - grupo RE: 9,5 (IC95%: 7-11,6) - grupo TACE: 9 (IC 95%: 7-11,7).
Tiempo medio de seguimiento (rango).	NR	6 meses.	RE: 34,1 meses TACE: 51,9 meses (p=0,008)

Autor, año de publicación	Carr y cols ⁹⁷ 2010	Kooby y cols ⁹⁸ 2010	Lewandowski y cols ⁹⁹ 2009
Supervivencia global (RE vs el otro tto).	<p>Mediana: RE: 11,5 (IC 95%=8-16) meses TACE: 8,5 (IC 95%=8-10) meses (p=0,0146).</p> <p>En grupo TACE, mayor riesgo si</p> <ul style="list-style-type: none"> - hombre: HR= 1,29 (IC 95%=1,07-1,55) - consumo de alcohol: HR= 1,32 (IC 95%=1,08-1,63). <p>En grupo RE, mayor riesgo si</p> <ul style="list-style-type: none"> - consumo de tabaco: HR= 2,47 (IC 95%=1,17-5,25) - infección VHB: HR= 2,75 (IC 95%=1,31-5,78). <p>Para ambos grupos, mayor riesgo si citrosis, TVP, AFP ≥ 25 ng/mL, bilirrubina ≥ 1,5 mg/dL y albúmina < 3,5 g/dL.</p>	<p>Supervivencia después del primer tratamiento: Media±SD: RE: 11,2 ± 2,8 meses TACE: 9,8 ± 1,9 meses. Mediana (rango): RE: 6 (0-42) meses TACE: 6 (0-53) meses.</p> <p>Similar supervivencia global en los dos grupos al año: 4 (16%) de los tratados con RE y 9 (20%) de los tratados con TACE.</p>	<p>RE: 41,6 (IC 95%:29,6,-) meses. TACE: 19,2 (IC 95%: 14,7-26,5) meses. (p=0,008).</p> <p>Supervivencia a 1, 2 y 3 años, respectivamente: RE: 81%, 69% y 59%. TACE: 75%, 42% y 19%.</p>
Tiempo hasta la progresión (RE vs el otro tto).	<p>Progresión a los 3 meses en 36% de los tratados con TACE y en el 33% del grupo de RE pero esta diferencia no fue significativa.</p>	<p>Tiempo medio hasta la progresión global: RE: 33,3 meses (IC 95%: 17,8-33,8) TACE: 12,8 meses (IC 95%: 7,9-19,6). (p=0,005).</p> <p>% de pacientes en progresión, al año: RE: n=15 TACE: n=32</p> <p>Supervivencia libre de enfermedad: RE: 17,7 meses (IC 95%: 10,8-33,3). TACE: 7,1 meses (IC 95%: 6-10,6). (p=0,0017).</p>	

Autor, año de publicación	Carr y cols ⁹⁷ 2010	Kooby y cols ⁹⁸ 2010	Lewandowski y cols ⁹⁹ 2009
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática (RE vs el otro tto).	NR	NR	Tasa de progresión al año según WHO: RE: 11% TACE: 25% (p=0,07). Tiempo medio de progresión según WHO: RE: 48,6 meses (IC 95%: 30,8;-) TACE: 19,6 meses (IC 95%: 12,4;-). (p=0,008).
Calidad de vida.	NR	NR	Tasa de progresión al año según EASL: RE: 8% TACE: 40% (p=0,10). Tiempo medio de progresión según EASL: RE: - (IC 95%: 25,9;-) TACE: 19,6 (IC 95%: 11,6;-). (p=0,01).
SEGURIDAD.	NR	NR	NR
N.			
Criterio.	CTCAE v3.0	CTCAE v3.0	CTCAE v 3.0.

Autor, año de publicación	Carr y cols ⁸⁷ 2010	Kooby y cols ⁹⁸ 2010	Lewandowski y cols ⁹⁹ 2009
EA leves (RE vs el otro tto).	TACE: cansancio y pérdida de apetito durante 7-10 días. RE: similar pérdida de apetito que en grupo TACE.	Complicaciones en general: RE: 12 (44%) TACE: 31 (70%) RE: Gastrointestinales: 4 (15%) Hematológicas: 0 (0%) Disfunción hepática: 6 (22%). Hiperbilirrubinemia: 1 (4%) Neutropenia: 0 TACE: Gastrointestinales: 9 (20%), Hematológicas: 10 (23%), Disfunción hepática: 6 (14%). Hiperbilirrubinemia: 7 (16%) Neutropenia: 10	Grupo TACE: - Incremento de bilirrubina: n=26 (60%). - El efecto secundario más frecuente fue el síndrome post-embolización con náuseas, fatiga y fiebre (60% de pacientes). Grupo RE: - Incremento de bilirrubina: n=26 (60%). - El efecto secundario más frecuente fue la fatiga y síntomas inespecíficos de catarro (60% de pacientes). Duración de 7-10 días.
% severos (RE vs el otro tto).	No diferencias entre ambos grupos en toxicidad grados 3/4: 8 (30%) vs 16 (36%); (p=0,61), aunque la toxicidad en general fue mayor en el grupo que recibió TACE. RE: úlcera gastrointestinal: 3	No diferencias entre ambos grupos en toxicidad grados 3/4: 8 (30%) vs 16 (36%); (p=0,61), aunque la toxicidad en general fue mayor en el grupo que recibió TACE. RE: úlcera gastrointestinal: 3	Grupo TACE: - Incremento de bilirrubina: n=11 (26%). Grupo RE: - Incremento de bilirrubina: n=3 (7%).

Autor, año de publicación	Carr y cols ⁹⁷ 2010	Kooby y cols ⁹⁸ 2010	Lewandowski y cols ⁹⁹ 2009
Mortalidad global.	100%.	A los 30 días la mortalidad fue inferior al 10% para ambos grupos: RE: 2 (7%) TACE: 4 (9%)	
Mortalidad relacionada con la RE.	NR	NR	NR
COMENTARIOS.	Supervivencia ligeramente superior en grupo RE probablemente debida a las diferencias basales entre grupos. El análisis estratificado confirmó resultados similares de supervivencia en ambos grupos. Principal desventaja de la TACE: necesidad de repetir el tratamiento. Esto y la necesidad de estar ingresado en hospital, además de los efectos adversos de la TACE, y que son equivalentes en supervivencia, hacen de la RE una buena opción.	No diferencias en la supervivencia a los 3 meses entre ambos tratamientos. Factores asociados a mal pronóstico: - invasión vascular macroscópica (HR=1,89; IC95%:1,05-3,45; p=0,03), - seropositividad al VHC (HR=1,82; IC95%:1,02-3,23; p=0,04), - afectación bilobar (HR=1,82; IC95%:1,06-3,13; p=0,03). Mayor toxicidad en general con TACE pero no diferencias significativas en toxicidad severa. Los autores concluyen que no existen diferencias sustanciales entre ambos tratamientos.	La RE resulta mejor que la TACE para rebajar el estadio del CHC de UNOS T3 a T2. Fueron trasplantados 11 (26%) de los tratados con TACE y 9 (21%) de los tratados con RE. Se hizo resección tumoral en 1 paciente tratado con TACE y en otro tratado con RE. Se hizo RFA en 8 (23%) de los tratados con TACE y en 18 (42%) de los tratados con RE.

Tabla 13.a. Extracción de datos de la RE-Y90 para tratamiento de mts hepáticas de CCR. ECAs

Autor	Hendlisz y cols ¹⁰⁰	Van Hazel y cols ⁷⁸	Gray y cols ¹⁰¹
Año de publicación.	2010	2004	2001
País.	Bélgica	Australia	EEUU
Centros.	Multicéntrico (3 centros)	Multicéntrico (3 centros)	2 hospitales universitarios
Diseño del estudio.	Ensayo fase III controlado, randomizado, open-label. Los dos grupos de características similares, comparables.	Ensayo fase II controlado, randomizado, independiente realizada por otro centro. Adecuada ocultación de la asignación. Correcta formación de grupos, con características similares, comparables.	Ensayo clínico fase III controlado, randomizado. Randomización independiente Randomización realizada por un investigador independiente. Adecuada ocultación de la asignación. Correcta formación de grupos, con características similares, comparables.
Periodo de estudio.	Diciembre-2004 a noviembre-2007	NR	NR
Fuente de financiación.	NR	NR	NR
% pacientes perdidos.	Pérdidas < 20%. Dos pacientes randomizados al grupo de RE no se pudieron incluir en el estudio (uno por metástasis óseas, el otro por problemas técnicos para administrar las microesferas). Dos pacientes asignados al grupo de 5FU no recibieron la medicación.	Pérdidas < 20%	Pérdidas < 20% Un paciente randomizado al grupo de RE+HAC falleció antes de recibir el tratamiento.
Tipo de análisis.	Análisis por intención de tratar	Análisis por intención de tratar	Análisis por intención de tratar
Objetivo.	Comparar la eficacia y seguridad de RE + 5FU frente a sólo 5FU en pacientes con mts CCR no candidatas a cirugía ni a ablación y refractarios a QT estándar.	Comparar la toxicidad y respuesta tumoral de RE + 5FU/IV frente a sólo 5FU/IV como primera línea de tratamiento en pacientes con mts CCR no candidatos a resección ni ablación local.	Valorar si añadir una sola sesión de RE puede incrementar la respuesta tumoral, TTP y supervivencia y estudiar su toxicidad e influencia en la calidad de vida en comparación al tratamiento con HAC (con Floxuridina) sola.

Autor	Hendlisz y cols ¹⁰⁰	Van Hazel y cols ⁷⁸	Gray y cols ⁰¹
N.	44 RE+5FU: n=21 5FU: n=23	21 RE+5FU/LV: n=11 5FU/LV: n=10	70 RE+HAC: n=36 (1 paciente falleció antes de recibir el tratamiento) HAC: n=34
Edad media (años) (rango).	RE+5FU: 62 (46-91) 5FU: 62 (45-80)	RE+5FU/LV: 64 5FU/LV: 65	RE+HAC: 59 HAC: 62
Sexo (H/M) (%).	RE+5FU: 10/11 (48%/52%) 5FU: 18/5 (78%/22%)	RE+5FU/LV: 10/1 5FU/LV: 8/2	RE+HAC: 28/8 HAC: 26/8
Estado funcional (ECOG, WHO).	ECOG: 0-2 Grupo RE+5FU: ECOG 0: n=15 ECOG 1: n=5 ECOG 2: n=1 Grupo 5FU: ECOG 0: n=17 ECOG 1: n=5 ECOG 2: n=1	WHO 0-2.	WHO 0-2.
Criterios de inclusión.	> 18 años de edad, con mts de adeno- nocarcinoma colo-rectal, sin afectación extrahepática, no candidatos a resec- ción ni ablación local y resistentes o refractarios a QT estándar. Buena función hepática, hematológica y renal.	> 18 años de edad, con mts de adeno- carcinoma colo-rectal, con o sin afec- tación extrahepática, no candidatos a resección ni ablación local. Sin trata- miento previo. Buena función hepática y renal.	Comparar la eficacia y toxicidad de RE + HAC frente a sólo HAC en pacientes con mts CCR no reseccables y sin mts ex- trahepáticas. Pacientes con mts hepáticas de adeno- carcinoma colon, no reseccables ni can- didatos a RFA, con función hepática y hematológica normales, sin mts extra- hepáticas, con o sin QT sistémica previa.

Autor	Hendlisz y cols ¹⁰⁰	Van Hazel y cols ⁷⁸	Gray y cols ⁰¹
Criterios de exclusión.	Cirrosis Child-Pugh > B, ascitis, shunt pulmonar > 20%, RT externa, HAI o embolización transarterial previos.	Ascitis, cirrosis, hipertensión portal. Otros tratamientos previos.	Ascitis, cirrosis, RT previa.
Tumor primario.	Mts adenocarcinoma de colon o recto.	Mts adenocarcinoma de colon o recto.	Mts adenocarcinoma de colon o recto.
Cirrosis.	No (no Child-Pugh > B)	No	No
Trombosis portal.	No	No	NR
Número de tumoraciones en hígado.	Grupo RE+5FU: 1 lesión: n=2 2-4 lesiones: n=10 ≥ 5 lesiones: n=8 No medibles: n=1	Múltiples	NR
Grupo 5FU:	1 lesión: n=1 2-4 lesiones: n=10 ≥ 5 lesiones: n=10 No medibles: n=2		
Localización en hígado.	NR	Bilobares	Bilobares
% afectación hepática.	NR	RE+5FU/LV: < 25%: n=8 > 25%: n=3 5FU/LV: < 25%: n=7 > 25%: n=3	RE+HAC: < 25%: n=24 25-50%: n=9 > 50%: n=3 HAC: < 25%: n=24 25-50%: n=8 > 50%: n=2
Afectación extrahepática.	No	RE+5FU/LV: n=2 (18%) 5FU/LV: n=3 (30%)	No

Autor	Hendlisz y cols ¹⁰⁰	Van Hazel y cols ⁷⁸	Gray y cols ⁰¹
Tratamiento en grupo de intervención (RE + otro tratamiento).	RE-Y90 + 5FU (5FU 225 mg/m ² 14 días + 1 semana de descanso; después, 5FU 300mg/m ² 14 días cada 3 semanas).	RE-Y90 + 5FU/LV La RE se administró entre el 3-4° días del segundo ciclo de QT. El 5FU/LV se administró igual que en grupo control.	RE + HAC (Floxuridina). La Floxuridina se administró igual que en grupo control.
Tratamiento en grupo control (sólo el otro tratamiento).	5FU: 300mg/m ² 14 días cada 3 semanas.	5FU/LV Se dieron 425 mg/m ² /día de 5FU y 20 mg/m ² /día de LV durante 5 días consecutivos, cada 4 semanas, hasta que aparece toxicidad no aceptable o progresión de la enfermedad o por petición del paciente.	Floxuridina sola: Ciclos de 12 días de infusión continua de 0,3 mg/kg peso/día de floxuridina. Cada 4 semanas. Un total de 18 ciclos o hasta que hay evidencia de progresión o toxicidad o por petición del paciente.
Tipo de microesferas.	Resina	Resina	Resina
N.º sesiones de RE.	1 sola inyección de microesferas	1 sola inyección de microesferas	1 sola inyección de microesferas
Tipo de infusión de las microesferas.	NR	A través de la arteria femoral, en la arteria hepática. Una sola inyección, en bolo, de 25 µg de Angiotensina-2 30 segundos antes de la inyección de las microesferas.	A través de catéter permanente en arteria hepática colocado en un máximo de las 4 semanas anteriores.
Cálculo de dosis.	Área superficie corporal	Área superficie corporal	Modelo de partición
Dosis administrada/Actividad (rango).	Actividad media de 1,79 Gy (1,32-2,15).	Los primeros 5 pacientes recibieron 2,5 GBq; los siguientes pacientes recibieron entre 1,5-2,1 GBq, dosis calculada según BSA y tamaño del tumor.	2 GBq si tumor < 25% del volumen hepático 2,5 GBq, si 25-50% 3 GBq si > 50%. Si shunt pulmonar > 10%, se redujo un 2% actividad por cada 1% de shunt. Actividad media ±SD: 2,156 ± 0,324 GBq.

Autor	Hendlisz y cols ¹⁰⁰	Van Hazel y cols ⁷⁸	Gray y cols ⁰¹
Ingreso hospitalario (Sí/No).	Ingreso hospitalario la primera noche.	Ingreso hospitalario la primera noche.	En la mayoría, administración ambulatoria de la RE; en el resto, ingreso de una noche.
Intención terapéutica.	Rescate	Primera línea de tratamiento	5 (14%) pacientes en cada grupo ya habían recibido tratamiento con HAC (Floxuridina). Grupo RE + QT: 1.ª línea: n=31, rescate: n=5 Grupo QT: 1.ª línea: n=29, rescate: n=5
Pruebas de imagen previas a RE.	CT con contraste y PET-FDG. Arteriografía hepática.	CT helicoidal de abdomen, CT o RX tórax. Arteriografía hepática.	CT con contraste y Gammagrafía ósea. Arteriografía hepática.
MAA-Tc99m.	Gammagrafía planar.	Gammagrafía planar y SPECT.	Gammagrafía planar.
Otros tratamientos previos.	Grupo RE: Irinotecan: n=13 (62%) Oxaliplatino: n=4 (19%) Otros: n=4 (19%) Grupo 5FU: Irinotecan: n=20 (87%) Oxaliplatino: n=2 (9%) Otros: n=1 (4%)	No.	Floxuridina en el 14% de pacientes. Ninguno RT ni RFA.
Limitaciones.	10 pacientes refractarios a la QT y randomizados al grupo de QT pasaron al grupo de RE; 5 del grupo control recibieron cetuximab +QT y 1 sólo QT; 3 del grupo de intervención recibieron cetuximab + QT, 4 pacientes sólo recibieron QT y 1 paciente recibió RT cerebral. La QT empleada en este estudio está, hoy día, superada por otros fármacos.	Escaso número de pacientes. La QT empleada en este estudio está, hoy día, superada por otros fármacos.	La QT empleada en este estudio está, hoy día, superada por otros fármacos.

Autor	Hendlisz y cols ¹⁰⁰	Van Hazel y cols ⁷⁸	Gray y cols ¹⁰¹
Observaciones.		<p>Se tenía previsto realizar un posterior ensayo fase III pero no se hizo porque la QT ha cambiado.</p> <p>Añadir RE a la QT incrementaba significativamente la respuesta tumoral. El tiempo hasta la progresión y la supervivencia.</p>	<p>Definición más estricta de la respuesta tumoral, pues CT de seguimiento se realiza cada 3 meses.</p>

Tabla 13.b. Extracción de datos de la RE-Y90 para tratamiento de mts hepáticas de CCR. ECAs

Autor, año de publicación	Hendlisz y cols ¹⁰⁰ 2010	Van Hazel y cols ⁷⁸ 2004	Gray y cols ¹⁰¹ 2001
EFFECTIVIDAD.			
Criterios de respuesta.	RECIST 1.0	RECIST	Medición de la respuesta según cambios en área tumoral (WHO), volumen y niveles de CEA.
Respuesta objetiva (RC+RP). (RE+otro tto vs el otro tto solo)	<p>RC+RP: RE+5FU: n=2 (10%) 5FU: n=0 p=0,22 (IC 95%:-0,10-0,32).</p>	<p>RC+RP: RE+5FU/LV: n=8 5FU/LV: n=0</p>	<p>RC+RP: RE+HAC: n=2 HAC: n=0 - según WHO: RE+HAC: 44% vs HAC: 18% (p=0,01) - según cambios en volumen tumoral: RE+HAC: 50% vs HAC: 24% (p=0,03)</p>
Control de la enfermedad (CE=RC + RC+RP+EE; RP + EE).	<p>RC+RP+EE: RE+5FU: n=18 (86%) 5FU: n=8 (35%) p=0,001 (IC 95%: 0,19-0,71).</p>	<p>RC+RP+EE: RE+5FU/LV: n=11 5FU/LV: n=6</p>	
RC.	RE+5FU: n=0 5FU: n=0	RE+5FU/LV: n=0 5FU/LV: n=0	RE+HAC: n=2 HAC: n=0
RP.	RE+5FU: n=2 (10%) 5FU: n=0	RE+5FU/LV: n=8 (73%) 5FU/LV: n=0	RE+HAC: n=14 HAC: n=6
EE.	RE+5FU: n=16 (76%) 5FU: n=8 (35%)	RE+5FU/LV: n=3 (27%) 5FU/LV: n=6 (60%) p< 0,001	RE+HAC: n=13 HAC: n=13
PE.	RE+5FU: n=2 (10%) 5FU: n=14 (61%)	RE+5FU/LV: n=0 5FU/LV: n=4 (40%) p< 0,001	RE+HAC: n=3 HAC: n=8

Autor, año de publicación	Hendlisz y cols ¹⁰⁰ 2010	Van Hazel y cols ⁷⁸ 2004	Gray y cols ¹⁰¹ 2001
Respuesta no evaluable.	RE+5FU: n=1 (5%) 5FU: n=1 (4%)	0	RE+HAC: n=4 HAC: n=7
Pruebas para el seguimiento. Técnica imagen utilizada para medir respuesta.	CT de tórax, abdomen y pelvis o RM cada 6 semanas hasta progresión de la enfermedad. Analítica cada 3 semanas.	Valoración de la respuesta mediante CT de forma independiente y ciega. Cada 3 meses: CT abdominal, CT o RX tórax, analítica de función hepática y renal, examen clínico, calidad de vida.	Valoración de la respuesta mediante CT de forma independiente y ciega. CT cada 3 meses y niveles de CEA y de función hepática.
MMTT pre-RE.	CEA elevado:	CEA elevado:	CEA
MMTT post-RE.	RE+5FU/LV: en 8 pacientes. 5FU/LV: en 7 pacientes.	CEA	Reducción > 50% en los niveles de CEA: RE+HAC: 72,2% HAC: 47,1% p=0,004
Testes bioquímicos pre-RE.	Hematología y analíticas de función hepática y renal.	Hematología y analíticas de función hepática y renal.	Hematología y analíticas de función hepática y renal.
Tiempo medio de seguimiento.	24,8 meses (rango de 2-41 meses).	NR	3,5 años (tiempo mínimo de seguimiento para todos los pacientes).
Supervivencia global.	RE+5FU: 10,0 meses 5FU: 7,3 meses HR= 0,92 (IC 95%: 0,47-1,78; p=0,80).	RE+5FU/LV: 29,4 meses 5FU/LV: 12,8 meses HR= 0,33 (IC 95%: 0,12-0,91; p=0,025).	RE+HAC: 17 meses HAC: 15,9 meses HR= 1,41 (IC 95%: 0,86-2,34; p=0,18). Supervivencia a 1, 2, 3 y 5 años mayor para el grupo de tratamiento combinado (72%, 39%, 17% y 3,5% vs 68%, 29%, 6,5% y 0%, respectivamente). Mayor supervivencia grupo RE+HAC una vez pasados los 15 m.

Autor, año de publicación	Hendlishz y cols ¹⁰⁰ 2010	Van Hazel y cols ⁷⁸ 2004	Gray y cols ¹⁰¹ 2001
Tiempo hasta la progresión.	RE+5FU: 4,5 meses 5FU: 2,1 meses HR=0,51 (IC 95%=0,28-0,94; p=0,03).	RE+5FU/LV: 18,6 meses 5FU/LV: 3,6 meses (p< 0,0005).	NR
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	RE+5FU: 5,5 meses 5FU: 2,1 meses HR=0,38 (IC 95%=0,20-0,72; p= 0,003).	NR	RE+HAC: 15,9 meses HAC: 9,7 meses p=0,04.
Cambio a otro estadio tumoral.	NR	NR	1 paciente de cada grupo pudo ser resecado tras tratamiento.
Calidad de vida.	NR	En el momento inicial y cada 3 meses con el cuestionario FLIC (Funcional Living Index-Cancer) con 23 ítems. Índice de Spitzer para ver estado general del paciente. No diferencias en la calidad de vida a los 3 meses entre ambos grupos, ni referido por los pacientes (p=0,96) ni por los médicos (p=0,98).	Calidad de vida con una escala lineal analógica de autoevaluación de 11 ítems, cada 3 meses. No deterioro en la calidad de vida ni diferencias entre los dos grupos de tratamiento. En los primeros 18 meses mejoraron todos los ítems excepto el relacionado con la sexualidad, en ambos grupos.
SEGURIDAD.			
N.	43 pacientes (21 del grupo RT+QT y 22 en grupo de QT sola).	70	
Criterio.	CTCAE v3.0	Recomendaciones UIACC para clasificar los eventos como agudos o subagudos.	UIACC

Autor, año de publicación	Hendlishz y cols ¹⁰⁰ 2010	Van Hazel y cols ⁷⁸ 2004	Gray y cols ⁰¹ 2001
Eventos adversos leves.	<p>Toxicidad grado 1: RE+5FU: n=25 eventos 5FU: N=19 eventos</p> <p>Toxicidad grado 2: RE+5FU: n=12 eventos 5FU: n=16 eventos</p> <p>Grupo RE+5FU (grado 1/2): Fatiga: n=8 Dolor abdominal: n=4 Náuseas: n=5 Vómitos: n=2 Fiebre: n=3 Anorexia: n=5 Disnea: n=0 Síndrome mano-pie: n=0 Ascitis: n=1</p> <p>Grupo 5FU (grado 1/2): Fatiga: n=6 Dolor abdominal: n=3 Náuseas: n=0 Vómitos: n=2 Fiebre: n=3 Anorexia: n=6 Disnea: n=1 Síndrome mano-pie: n=2 Ascitis: n=1</p>	<p>RE+QT: dolor abdominal (4 pacientes) que cedió con analgésicos.</p>	<p>Mayor % eventos tóxicos leves en grupo RE+HAC: Toxicidad test función hepática: 300 eventos vs 207. Náuseas y diarrea: 16 eventos vs 11.</p>

Autor, año de publicación	Hendlishz y cols ¹⁰⁰ 2010	Van Hazel y cols ⁷⁸ 2004	Gray y cols ⁰¹ 2001
Eventos adversos severos.	<p>Toxicidad grado 3: RE+5FU: n=1 evento 5FU: n=10 eventos RE+5FU: n=1 paciente 5FU: n=6 pacientes (p=0,10).</p> <p>Toxicidad grado 4: RE+5FU: n=0 5FU: n=0</p> <p>Grupo RE+5FU (grado 3/4): Síndrome mano-pie: n=1 Resto, n=0</p> <p>Grupo 5FU (grado 3/4): Fatiga: n=5 Anorexia: n=1 Disnea: n=1 Alergia: n=1 Neumonitis: n=1 Resto, n=0</p>	<p>Mayor toxicidad grados 3/4 en grupo RE+QT: 13 pacientes: Mucositis: n=4 Granulocitopenia: n=3 Diarrea: n=2 Náuseas y vómitos: n=1 Gastritis: n=1 Cirrosis post-radiación al año del tratamiento: n=1 Absceso hepático: n=1, que se resolvió rápidamente tras ser drenado.</p> <p>QT: 5 pacientes: Mucositis: n=1 Anorexia: n=1 Diarrea: n=1 Náuseas y vómitos: n=1 Gastritis: n=1</p>	<p>Similar toxicidad grados 3 y 4 en ambos grupos (23 eventos en cada grupo).</p> <p>Grupo RE + HAC: Náuseas/vómitos: n=1 Diarrea: n=0 Anemia: n=0 Hiperbilirrubinemia: n=1 Elevación AST: n= 7 Elevación FA: n=14</p> <p>Grupo HAC: Náuseas/vómitos: n=2 Diarrea: n=1 Anemia: n=1 Hiperbilirrubinemia: n=0 Elevación AST: n= 14 Elevación FA: n=5</p>
Mortalidad global.	NR	Fallecieron 10 de 11 del grupo RE+QT. De ellos, 1 paciente presentó respuesta parcial a los 3 meses pero luego falleció por neutropenia inducida por la QT, tras el 4.º ciclo. Fallecieron todos los tratados con QT.	65 pacientes fallecieron: grupo RE+QT: n=32 grupo QT: n=33 4 continuaban vivos (3 del grupo RE+HAC y uno del grupo de HAC sola) y 1 se considera curado. El riesgo de muerte por progresión de metástasis hepáticas fue 3,1 veces superior en los pacientes que sólo habían recibido HAC (IC 95%=1,1-8,8; p=0,03).

Autor, año de publicación	Hendlisz y cols ¹⁰⁰ 2010	Van Hazel y cols ⁷⁸ 2004	Gray y cols ¹⁰¹ 2001
Mortalidad relacionada con la RE.	NR	1 paciente en el grupo de RE+QT, por sepsis asociada a neutropenia de la QT, no de la RE.	No, ningún caso.
COMENTARIOS.	<p>La RE es bien tolerada y efectiva, y una sola sesión de RE asociada a 5-FU incrementa de forma significativa la respuesta tumoral, el tiempo hasta la progresión de enfermedad hepática (TTLP) y el tiempo medio hasta la progresión del tumor (TTP) en comparación al fluorouracilo solo y se asocia a menor toxicidad grado 3 que los del grupo control.</p> <p>No hay diferencias en la supervivencia entre ambos grupos.</p> <p>La RE sería una opción válida en metástasis de CCR limitadas al hígado y refractarias a QT.</p>	<p>Incremento significativo de respuesta tumoral, la supervivencia global media y del tiempo hasta la progresión en el grupo de RE.</p> <p>Mayor toxicidad grados 3-4 en grupo RE+QT posiblemente porque estos pacientes recibieron tratamiento durante un periodo de tiempo más largo.</p> <p>No se compromete la calidad de vida a corto plazo por el hecho de añadir SIRT.</p> <p>No diferencias entre los que recibieron dosis estándar de 2,5 GBq de Y-90 y los que recibieron dosis personalizadas.</p>	<p>Incremento significativo de respuesta tumoral y del tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática en el grupo de RE.</p> <p>No diferencias en la supervivencia global media entre ambos grupos.</p> <p>La RE no incrementa la toxicidad ni deteriora la calidad de vida, mientras que sí se asocia a menor mortalidad.</p>

Tabla 14.a. Extracción de datos de la RE-Y90 para tratamiento de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. Estudios comparativos

Autor	Whitney y cols¹⁰²
Año de publicación.	2011
País.	EEUU
Centros.	1 centro
Diseño del estudio.	Estudio comparativo, prospectivo, multicéntrico, abierto y no-controlado. Similares características de los pacientes en los grupos de RE y DEB-TACE.
Periodo de estudio.	Enero-2007-octubre-2008.
Fuente de financiación.	Dos autores son consultores o consejeros de Biocompatibles, empresa comercializadora de DCBead™/LCBead™. El trabajo ha sido parcialmente financiado por Biocompatibles. Artículo sometido a revisión por pares, independientes.
Objetivo.	Comparar la seguridad, efectividad y costes de la RE y TACE con partículas liberadoras de drogas con doxorubicina (DEBDOX).
N.	43 RE: n=15 DEBDOX: n=28
Edad media, (rango).	59 (44-87) RE: 57 (44-72) DEBDOX: 59 (49-87)
Sexo (H/M) (%).	19/24 RE: 7/8 DEBDOX: 12/16
Estado funcional (ECOG, WHO).	Karnofsky: 100-90%: n=36 80-70%: n=7 RE: 100-90%: n=14 80-70%: n=1 DEBDOX: 100-90%: n=22 80-70%: n=6
Criterios de inclusión.	Pacientes con metástasis hepáticas de NETs.
Criterios de exclusión.	Shunt hepatopulmonar > 15%
Tumor primario.	NETs: Intestino delgado: n=13 Páncreas: n=9 Colon: n=3 Ganglionar: n=3 Desconocido: n=13 Estómago: n=2
Histología.	NR

Autor	Whitney y cols ¹⁰²
Sintomatología previa a RE.	Sí: n=30 (70%) No: n=14 (30%)
Trombosis portal.	NR
Hipertensión portal.	NR
Número de tumoraciones en hígado.	1: n=4 2: n=3 ≥ 3: n=36 RE: 1: n=0 2: n=2 ≥ 3: n=13 DEBDOX: 1: n=4 2: n=1 ≥ 3: n=23
Localización en hígado.	Unilobar: n=14 (30%) Bilobar: n=30 (70%) RE: Unilobar: n=3 Bilobar: n=12 DEBDOX: Unilobar: n=10 Bilobar: n=18
% afectación hepática.	≤ 25%: 17 26-50%: 16 > 50%: 10 RE: ≤ 25%: 6 26-50%: 5 > 50%: 4 DEBDOX: ≤ 25%: 11 26-50%: 11 > 50%: 6
Afectación extrahepática.	Sí: n=9 (20%) No: n=34 (80%)
Tipo de microesferas.	Vidrio: n=3 Resina: n=12
N.º sesiones de RE.	15 pacientes recibieron 23 tratamientos de RE. Si afectación bilobar, se realizan dos sesiones separadas un mes.
Tipo de infusión de las microesferas.	

Autor	Whitney y cols ¹⁰²
Cálculo de dosis.	
Dosis administrada/ Actividad (rango).	Actividad mediana en el primer tratamiento: 1,23 GBq. Actividad mediana en el segundo tratamiento: 1,55 GBq.
Ingreso hospitalario (Sí/No).	No
1.ª línea de tratamiento vs tratamiento de rescate.	1.ª línea
Pruebas de imagen previas a RE.	CT trifásico de abdomen y pelvis, y RX tórax al menos 1 mes antes del tratamiento.
MAA-Tc99m.	NR
Embolización arterial profiláctica.	NR
Otros tratamientos previos a la RE-Y90.	
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	NR
Intervención 1.	RE-Y90: 15 pacientes recibieron 23 tratamientos de RE.
Intervención 2.	DEB-TACE: 28 pacientes recibieron 46 tratamientos con DEBDOX. Si < 4 lesiones: al menos dos dosis de 100-150 mg de DEBDOX cargadas en dos viales de semillas de 100-300 µm, 300-500 µm o 500-700 µm, cada 4-8 semanas. Si enfermedad hepática difusa, 4 dosis con semillas de 100-300 µm y 100-150 mg de doxorubicina, y al menos dos tratamientos por lóbulo, separados de 3-4 semanas.

Tabla 14.b. Extracción de datos de la RE-Y90 para tratamiento de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. Estudios comparativos

Autor, año	Whitney y cols¹⁰², 2011
EFFECTIVIDAD.	
N.	43
Criterios de respuesta.	RECIST 1.1
Respuesta objetiva.	A los 12 meses**: Grupo RE: 46% Grupo DEBDOX: 72%
RC.	A los 12 meses: Grupo RE: n=2. Grupo DEBDOX: n=3.
RP.	A los 12 meses: Grupo RE: n=5. Grupo DEBDOX: n= 17.
EE.	A los 12 meses: Grupo RE: n=2. Grupo DEBDOX: n=1.
PE.	A los 12 meses: Grupo RE: n=6. Grupo DEBDOX: n=2
No evaluable.	
Pruebas de imagen en el seguimiento, utilizadas para medir respuesta.	CT trifásico de hígado a las 4-6 semanas del tratamiento para re-estadificar y evaluar toxicidad y luego cada 3 meses.
Tiempo de seguimiento (rango).	Medio: 12 meses. Datos hasta 2 años de seguimiento.
Cambio en la sintomatología.	Sí: en el 90% de los que tenían síntomas, en los primeros 3 meses. A los 6 meses, 90% en los tratados con RE y 100% en grupo DEBDOX. A los 12 meses, 46% n grupo RE frente a 66% en grupo DEBDOX (p< 0,05).
Supervivencia global.	Grupo RE: 17,7 meses (mediana). Grupo DEBDOX: 25 meses. Similar en ambos grupos.
Tiempo hasta la progresión.	Grupo RE: 14 meses. Grupo DEBDOX: 18 meses. Similar en ambos grupos.
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	Grupo RE: 12 meses. Grupo DEBDOX: 28 meses. (p< 0,05)
Calidad de vida.	NR
SEGURIDAD.	
Criterio.	CTCAE v.3.0

Autor, año	Whitney y cols ¹⁰² , 2011
Eventos adversos leves.	Grupo RE: Dolor abdominal: en un 2%. Grupo DEBDOX: Náuseas: 4,3%, Vómitos: 2,2%, Dolor: 4,4%
Eventos adversos severos.	Grupo RE: Disfunción hepática: n=2 (7%), que resultaron refractarias a tratamiento médico y requirieron cirugía. Grupo DEBDOX: Disfunción hepática: n=1 (2,2%) que se resolvió en los siguientes 35 días tras el tratamiento. Náuseas: 2,2%, Vómitos: 6,5%, Dolor: 4,3%, Anorexia: 2,2%
Mortalidad global.	
Mortalidad relacionada con la RE.	Grupo RE: 1 por fallo multisistémico, 1 por fallo hepático a los 28 días del segundo tratamiento. Grupo DEBDOX: 0
COMENTARIOS.	Coste medio del tratamiento con RE-Y90: 25.243\$ (22.227\$-40.478\$). Coste medio del tratamiento con DEBDOX: 13.400\$ (8.283\$-16.198\$). (p=0,0001).

Tabla 15.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos

Autor	Kokabi y cols. ¹⁰³	Biederman y cols. ¹⁰⁴	Vousche y cols. ¹⁰⁵	Chow y cols. ¹⁰⁶
Año de publicación.	2015	2015	2014	2014
País.	EEUU	EEUU	EEUU	Singapur
Centros.	1 centro	1 centro	2 centros (en uno, 93 pacientes; en el otro, 9)	7 centros (terciarios) de 4 países (Singapur, Malasia, Myanmar y Corea del Sur). La RE sólo realizada en un centro (Singapur).
Diseño del estudio.	Estudio prospectivo, no-comparativo, abierto.	Retrospectivo	Estudio prospectivo, no-comparativo.	Estudio abierto, fase II, de un solo brazo, multicéntrico y prospectivo. Análisis por intención de tratar.
Periodo de estudio.	Mayo de 2011 a julio de 2013.	Enero de 2006 y julio de 2014	2005- 30 de septiembre de 2013	Junio de 2008 a mayo de 2009.
Fuente de financiación/ Conflictos de intereses.	Ninguna fuente de financiación. Declaran no tener conflictos de intereses.	Algunos autores son consultores en empresas farmacéuticas, res de ellos de Sirtex Medical.	Algunos autores son consultores de BTG, fabricante de microesferas.	Dos de los autores recibieron los honorarios de Sirtex Medical Limited. Los demás autores declararon no tener ningún conflicto de intereses.
Objetivo.	Estudiar seguridad y efectividad de RE con microesferas de vidrio en CHC infiltrativo con TVP.	Estudiar efectividad y seguridad de RE con microesferas de crisolítico con TVP.	Estudiar efectividad de RE con microesferas de crisolítico con TVP.	Estudiar la efectividad y seguridad de la RE seguida de sorafenib en pacientes con CHC no resecable.
N.	30	45	102	29
Edad media (rango)/mediana (IQR).	62 (35-82)	62 ± 10	64 (58-74)	64,6 ± 10,6
Sexo (H/M) (%).	23/7 (77/23)	41/4 (91,1/8,9)	43/59	21/8 (72%/28%)
Estado funcional (ECOG, WHO).	ECOG 0: n=13 (43%) ECOG 1: n=17 (57%)	ECOG 0: n=21 (47%) ECOG 1: n=17 (37,8%) ECOG 2: n=7 (15,6%)	ECOG 0: n=61 ECOG 1: n=40 ECOG 2: n=1	ECOG 0: n= 22 (76%) ECOG 1: n=7 (24%)

Autor	Kokabi y cols ¹⁰³	Biederman y cols ¹⁰⁴	Vouche y cols ¹⁰⁵	Chow y cols ¹⁰⁶
Criterios de inclusión.	Pacientes > 18 años, con ECOG<2 y esperanza de vida > 3 meses.	Pacientes con CHC no resecable e infección crónica por VHC.	Tumor solitario ≤ 5 cm no candidato a RFA, ausencia de TVP y que no hubieran recibido tratamientos previos.	Pacientes con CHC no resecable, estadios BCLC B y C, ≥ 18 años, ECOG=0-1, adecuada función renal y hepática, hemograma normal, sin ascitis, en los que pudiera realizarse angiografía y caterización visceral selectiva y shunt hepatopulmonar < 20% y sin TVP de tronco principal.
Criterios de exclusión.	Shunt pulmonar que lleve a administrar > 30 Gy sobre pulmón en una sola sesión o > 50 Gy en sesiones repetidas, flujo a estómago o duodeno que no pudiera corregirse, distribución tumoral difusa bilobar con carga tumoral > 50%, afectación función hepática.	Pacientes tratados previamente con RE.	Mujeres embarazadas o en período de lactancia. Personas que hubieran recibido RT externa previa o que estuvieran recibiendo algún tratamiento experimental.	
Tumor primario.	CHC infiltrativo	CHC	CHC	CHC
Cirrosis.	Sí: n=21 (70%)	Sí: n=28 (62,2%) No: n=17 (37,8%)	CHC	CHC
Child-Pugh.	A: n=20 (67%) B: n=10 (33%)	A: n=41 (91,1%) B: n=4 (8,9%)	A: n=49 B: n=51 C: n=2	A: n=20 (69%) B: n=9 (31%)
Trombosis venosa portal (TVP).	Sí: n=30 (100%)	Sí: n=14 (31,1%) No: n=31 (68,9%)	Sí: n=0 No: n=102 (100%)	N=0
Hipertensión portal.	Sí: n=20 (67%) No: n=10 (33%)			

Autor	Kokabi y cols ¹⁰³	Biederman y cols ¹⁰⁴	Vouche y cols ¹⁰⁵	Chow y cols ¹⁰⁶
Clasificación BCLC/OKUDA.	BCLC A: n=8 (17,8%) BCLC B: n=9 (20,0%) BCLC C: n=28 (62,2%)	BCLC A: n=8 (17,8%) BCLC B: n=9 (20,0%) BCLC C: n=41	BCLC A: n=61 BCLC C: n=41	BCLC B: n=11 (38%) BCLC C: n=18 (62%)
UNOS.	T1 < 2 cm: n=20 T2 2-3 cm: n=37 T2 3,1-5,0 cm: n=45			
Número de tumoraciones en hígado.	Solitario: n=11 (37%) Multifocal: n=19 (63%)	Solitario: n=26 (57,8%) Multifocal: n=19 (42,2%)		
Localización en hígado.	Unilobar: n=19 (63%) Bilobar: n=11 (37%)	Unilobar: n=37 (82,2%) Bilobar: n=8 (17,8%)		
% afectación hepática.	< 50%: n=20 (67%) 50-75%: n=10 (33%) > 75%: n=0			
Afectación extrahepática.	Sí: n=7 (23%), ganglionar.	Sí: n=1 (2,2%) No: n=44 (97,8%)	Sí: n=0 No: n=102 (100%)	Sí: n=11 (38%) No: n=18 (62%)
Tipo de microesferas.	Vidrio	Vidrio	Vidrio	Resina
N.º sesiones de RE.	50	50		
Tipo de infusión de las microesferas.	Si lobar, cada lóbulo tratado en una sesión, separadas 30 días.	Lobar: n=39 (78%) Segmentaria: n=11 (22%) Si bilobar, se distanciaron entre 4-6 semanas.		Vía catéter transfemoral. Todo el hígado: n=20 (69%) Lóbulo derecho: n=9 (31%)
Cálculo de dosis.	Fórmula (1)	Fórmula (1)	Fórmula (1)	Modelo de partición o a partir del área de superficie corporal si multifocal.

Autor	Kokabi y cols ¹⁰³	Biederman y cols ¹⁰⁴	Vouche y cols ¹⁰⁵	Chow y cols ¹⁰⁶
Dosis administrada/Actividad (rango).	Dosis media: 134 Gy ± 83,9 Gy (rango, 36,1-358,6 Gy). Actividad media administrada: 2,9 ± 1,3 GBq (rango: 0,6-4,9 GBq).	Dosis mediana: 120 Gy (rango intercuartílico, 80-150). Actividad mediana: 1,9 GBq (rango intercuartílico: 1,4-2,8).	Dosis mediana: 242 Gy (rango intercuartílico, 173-369). Actividad mediana: 0,95 GBq (rango intercuartílico: 0,63-1,27).	Actividad mediana: 3,0 GBq (rango intercuartílico: 1,0).
Ingreso hospitalario.	No	No	No	No
Intención del tratamiento.	1.ª línea: n=10 Rescate: n=20	1.ª línea: n=14 Rescate: n=31	1.ª línea: 102 (100%) Rescate: n=7	1.ª línea: n=22 Rescate: n=7
Pruebas de imagen previas a RE.	RM dinámica de contraste.	RM dinámica de contraste.	CT y RM.	CT o RM
MAA-Tc99m.	Planar y SPECT-CT	Planar.	Planar.	Planar y SPECT en casos necesarios.
Otros tratamientos previos.	Embolización profiláctica de vasos colaterales. Sí: n=20 (67%) - TACE o TACE-DEB: n=14 (47%) - Sorafenib: n=17 (57%) antes o durante la RE. - Resección: n=0. - RFA: n=0. No: n=10 (33%)	Embolización profiláctica de vasos colaterales. Todos habían comenzado tratamiento antiviral (con tenofovir o entecavir). Resección: n=22 (48,9%) Ablación: n=2 (4,4%) TACE: n=19 (42%) Sorafenib: n=26 (57,8%)	Embolización profiláctica de vasos colaterales.	Embolización profiláctica de vasos colaterales.
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	Sorafenib: n=6 (20%) junto con la RE.	En todos, antieméticos, analgésicos, sueroterapia e inhibidores de la bomba de protones.	Ninguno: n=93 (91%) TACE: n=1 RE: n=6 RFA: n=3	Total: n=7 pacientes (24%) Resección: n=5 (17%) RFA: n=1 (3%) TACE: n=2 (7%)

Autor	Kokabi y cols ¹⁰³	Biederman y cols ¹⁰⁴	Vouche y cols ¹⁰⁵	Chow y cols ¹⁰⁶
Intervención.	<p>RE-Y90 + sorafenib en 6 pacientes</p> <p>RE-Y90 solo en 24 pacientes.</p>	RE-Y90	RE-Y90	<p>RE-Y90 + Sorafenib.</p> <p>Sorafenib:</p> <p>Dosis de 400 mg dos veces al día (mediana de 600 mg al día), empezando a los 14 días de la RE y hasta que se produce progresión tumoral o hasta que aparecen efectos adversos relacionados con el fármaco. Tiempo mediano de administración del sorafenib (IQR): 4,1 meses (4,8).</p>
Limitaciones.	<p>Tiempo corto de seguimiento de los pacientes.</p>	<p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>Diferencias en el tiempo de seguimiento entre pacientes con posibilidad de haber clasificado erróneamente como no respondedores a algunos pacientes.</p>		<p>Todo siguiendo al SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol).</p> <p>Muestra pequeña, un solo brazo.</p>

Tabla 15.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Kokabi y cols. ¹⁰³ 2015	Biederman y cols. ¹⁰⁴ 2015	Vouche y cols. ¹⁰⁵ 2014	Chow y cols. ¹⁰⁶ 2014
EFECTIVIDAD.				
N.		N inicial=45 38 (84%)	N inicial=102 99	N inicial: 29 1 paciente no recibió sorafenib por sangrado por metástasis pulmonares.
Criterios de respuesta. Respuesta objetiva (RC + RP).	mRECIST y EASL	mRECIST y WHO mRECIST: N=21 (55,3%) WHO: N=8 (21,1%)	mRECIST	RECIST RC + RP: n=7 (25%; IC95%: 11-45%)
Control de enfermedad (RC+RP+EE)		mRECIST: N=24 (68,4%) WHO: N=24 (63,2%)		
RC.		mRECIST: N=10 (26,3%) WHO: N=1 (2,6%)	47 (47%)	2 (7%)
RP.		mRECIST: N=11 (28,9%) WHO: N=7 (18,4%)	39 (39%)	5 (18%)

Autor, año de publicación	Kokabi y cols ¹⁰³ 2015	Biederman y cols ¹⁰⁴ 2015	Vouche y cols ¹⁰⁵ 2014	Chow y cols ¹⁰⁶ 2014
EE.		mRECIST: N=3 (7,9%) WHO: N=16 (42,1%)	12 (12%)	15 (54%)
PE.		mRECIST: N=14 (36,8%) WHO: N=14 (36,8%)	27 (26%) De ellos 16 por nuevas lesiones intrahepáticas (16/27; 59%) Progresión local en 5 de 27 (19%), recurrencia local tras RC en 5/27 (19%) e invasión vascular en 2/27 (7%)	5 (18%)
Respuesta no evaluable.	7 (16%)		1 paciente se perdió en el seguimiento. 2 pacientes recibieron trasplante y no entraron en el seguimiento.	N=2
Pruebas para el seguimiento.	Clínico y laboratorio a la semana, 1 y 3 meses y luego, cada 3 meses hasta el fallecimiento.	Cada 4-6 semanas. RM: n=56 CT: n=69	Al mes y cada 3 meses. CT con contraste y RM con contraste.	Revisión clínica a las 2 semanas y luego, cada 4 semanas. CT justo antes de la RE y cada 3 meses. Si se detecta RC o RP, se repite CT a los 28-35 días.
Tiempo medio de seguimiento (rango).	Mediana de 17,4 meses (rango, 12,3-21,4 meses).	Mediana de 15,6 meses (IC 95%: 12,2-19,1 meses)	Mediana de 27,1 meses	Mediana de 10,9 meses (2,1-33,8)
MMTT pre-RE.	AFP ≤ 400 µg/L: n=28 (62,2%) AFP > 400 µg/L: n=17 (37,8%)	AFP ≤ 400 µg/L: AFP > 400 µg/L: n=18	AFP > 200 ng/ml: n=18	AFP ≥ 400 µg/L

Autor, año de publicación	Kokabi y cols ¹⁰³ 2015	Biederman y cols ¹⁰⁴ 2015	Vouche y cols ¹⁰⁵ 2014	Chow y cols ¹⁰⁶ 2014
MMTT post-RE.			De los 28 pacientes con AFP basal > 200 ng/ml, en 5 pacientes se normalizó completamente (< 15 ng/ml).	
Cambio a otro estadio tumoral.			33 de 102 (32%) recibieron un trasplante.	N=2 (7%) pacientes pudieron recibir tratamiento curativo.
Supervivencia global.	Mediana: 13 meses (IC 95%: 4,4-22 meses)	Mediana: 19,3 meses (IC 95%: 11,2-22,7 meses).	Mediana: 53,4 meses	Para los BCLC-B: Mediana de 20,3 meses.
	Mediana en pacientes con EA de grado ≥ 2 vs grado ≤ 1 fue de 3,6 meses vs 13 meses (p=0,014).	Predictores de supervivencia: EOG < 1 : HR=0,17 (IC 95%: 0,04-0,83), p=0,029.	Predictores de supervivencia: Edad < 65 años: HR=3,73 (IC 95%: 1,18-11,76), p=0,025.	Para los BCLC-C: Mediana de 8,6 meses.
	Predictores de mal pronóstico y menor supervivencia: INR $\geq 1,2$, ECOG ≥ 1 , Child-Pugh $\geq B$ y shunt pulmonar $\geq 10\%$.	AFP ≤ 400 : HR=0,29 (IC 95%: 0,09-0,88), p=0,029.	ECOG 0: HR=7,75 (IC 95%: 2,70-22,28), p=0,0002.	
Tiempo hasta la progresión.	Mediana: 9 meses (IC 95%: 6,2-13,1 meses)	Mediana: 8,6 meses (IC 95%: 5,3-11,9 meses).	Mediana de 33,1 meses (IRQ: 10-35).	Para los BCLC-B: 15,2 meses. Para los BCLC-C: 9,0 meses.
	Predictores independientes de TTP: ECOG, Child-Pugh y shunt pulmonar $\geq 10\%$.	Mediana: 5,6 meses (IC 95%: 4,4-7,9 meses).		
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	Mediana (IRQ): Tiempo hasta la progresión local: 17,1 meses (4,4-27,8). Tiempo hasta la recurrencia local: 10,5 meses (1,9-15,9).	NR	NR

Autor, año de publicación	Kokabi y cols ¹⁰³ 2015	Biederman y cols ¹⁰⁴ 2015	Vouche y cols ¹⁰⁵ 2014	Chow y cols ¹⁰⁶ 2014
CALIDAD DE VIDA.	NR	NR	NR	Sí, con el EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D). En el momento de entrar en el estudio, cada mes durante el tratamiento y cada 6 meses, después. Evolución del index EQ-5D se asoció positivamente con el índice basal (coeficiente beta=0,374). El índice en los BCLC-B disminuyó con el tiempo (coef. beta =-0,004) y aumentó en los BCLC-C (coef. beta=0,001).
SEGURIDAD.				
N.				29
Criterio.	CTCAE v 4.0	CTCAE v 4.0	CTCAE v 4.0	CTCAE v 3.0
			En total, en 53 pacientes (52%).	

Autor, año de publicación	Kokabi y cols ¹⁰³ 2015	Biederman y cols ¹⁰⁴ 2015	Vouche y cols ¹⁰⁵ 2014	Chow y cols ¹⁰⁶ 2014
Eventos adversos leves. Clínica:	<p>Fatiga: n=20 (67%)</p> <p>Dolor abdominal: n=17 (57%)</p> <p>Ambos se resolvieron en las primeras 3 semanas sin requerir ingreso hospitalario.</p> <p>Toxicidad hemática, pulmonar o renal: n=0.</p> <p>Ulceraciones gastrointestinales: n=0.</p> <p>Toxicidad hepática en los primeros 30 días: n=10 (33%).</p> <p>- Grado 1:</p> <p>Bilirrubin: n=4 (13%)</p> <p>Transaminasas: n=4 (13%)</p> <p>ALP: n=6 (20%)</p> <p>- Grado 2:</p> <p>Bilirrubin: n=1 (3%)</p> <p>Transaminasas: n=2 (7%)</p> <p>ALP: n=0</p>	<p>Grado 1/2</p> <p>- Clínicos:</p> <p>Dolor abdominal: n=8 (16%)</p> <p>Fatiga: n=6 (12%)</p> <p>Náuseas: n=2 (4%)</p> <p>Anorexia: n=2 (4%)</p> <p>- Laboratorio:</p> <p>Bilirrubina: n=13 (26%)</p> <p>AST: n=29 (58%)</p> <p>ALT: n=17 (34%)</p> <p>ALP: n=31 (62%)</p> <p>Albúmina: n=21 (42%)</p>	<p>- Clínicos:</p> <p>Fatiga: n= 46 (45%)</p> <p>Dolor abdominal: n=10 (10%)</p> <p>Náuseas: n=8 (8%)</p> <p>Fiebre: n=3 (3%)</p> <p>Pérdida de apetito: n=2 (2%)</p> <p>Disnea: n=1 (1%)</p> <p>Vómitos: n=1 (1%)</p> <p>Pérdida de peso: n=1 (1%)</p>	<p>Eventos tóxicos de grado 1-2: n=13 (45%) pacientes.</p> <p>Náuseas: n=2 (7%)</p> <p>Diarrea: n=9 (31%)</p> <p>Vómitos: n=3 (10%)</p> <p>Letargo: n=1 (3%)</p> <p>Pérdida de apetito: n=1 (3%)</p> <p>Mucositis: n=1 (3%)</p> <p>Fiebre: n=1 (3%)</p> <p>Lesión cutánea por radiación: n=1 (3%)</p> <p>Rash cutáneo: n=5 (17%)</p> <p>Acné: n=1 (3%)</p> <p>Alopecia: n=6 (21%)</p> <p>Síndrome mano-pie: n=7 (24%)</p> <p>HTA: n=2 (7%)</p> <p>Sangrado gingival: n=1 3%)</p> <p>Hiperbilirrubinemia: n=14 (48%)</p> <p>Hipoalbuminemia: n=20 (69%)</p> <p>Elevación de ALT: n=20 (69%)</p> <p>Elevación de AST: n=20 (69%)</p> <p>Elevación de FA: n=13 (45%)</p> <p>Anemia: n=1 (3%)</p> <p>Leucopenia: n=1 (3%)</p> <p>Trombocitopenia: n=1 (3%)</p>

Autor, año de publicación	Kokabi y cols ¹⁰³ 2015	Biederman y cols ¹⁰⁴ 2015	Vouche y cols ¹⁰⁵ 2014	Chow y cols ¹⁰⁶ 2014
Eventos adversos severos.	<p>- Grado 3: Bilirrubin: n=3 (10%) Transaminasas: n=0 ALP: n=0</p>	<p>Grado 3/4 - Laboratorio: Bilirrubina: n=4 (8%) AST: n=4 (8%) ALT: n=1 (2%) ALP: n=2 (4%) Albúmina: n=2 (4%)</p>	<p>- Clínicos: n=0 - Laboratorio: Hiperbilirrubinemia: n=13 Hipoalbuminemia: n=8 Incremento de AST: n=3 Incremento de ALT: n=6 Trombocitopenia: n=27 Alteración INR: n=21 Linfopenia: n=37</p>	<p>Eventos tóxicos de grado ≥ 3: n=15 (52%). Ascitis: n=1 (3%) Úlcera gastrointestinal. Hemorragica: n=1 (3%) Vómitos: n=1 (3%) Hemoptisis: n=1 (3%) Neumonía: n=1 (3%) Neumonitis post-radiación: n=1 (3%) Sepsis: n=1 (3%) Infección viral: n=1 (3%) Toxicidad cutánea: n=1 (3%) Síndrome mano-pie: n=5 (17%) Hiperbilirrubinemia: n=2 (7%) Hipoalbuminemia: n=5 (17%) Elevación de ALT: n=1 (3%) Elevación de AST: n=8 (28%) Elevación de FA: n=4 (14%)</p>

Autor, año de publicación	Kokabi y cols ¹⁰³ 2015	Biederman y cols ¹⁰⁴ 2015	Vouche y cols ¹⁰⁵ 2014	Chow y cols ¹⁰⁶ 2014
Mortalidad global.	En total: 9 en las primeras 5 semanas tras RE. De ellos, en 7 se confirmó progresión radiológicamente		30 (29%). Causas de muerte: – progresión tumoral: n=8/30 (27%) – fallo hepático: n=8/30 (27%) – ambos: n=1/30 (3%) – sangrado varices: n=1/30 (3%) – indeterminado: n=5 (17%) – tras trasplante: n=7/33 (21%)	A los 34 meses de seguimiento, habían fallecido todos los pacientes.
Mortalidad relacionada con la RE.	Ningún paciente falleció en los 30 días siguientes por causas asociadas a la RE.			1 paciente por distress respiratorio por la neumonitis post-radiación.
COMENTARIOS.	Child-Pugh \geq B e hipertensión portal fueron predictores significativos de toxicidad hepática de grado \geq 2.	La toxicidad fue independiente de la dosis administrada.		Potencial eficacia y toxicidad fácilmente manejable del tratamiento combinado de RE y Sorafenib en pacientes con CHC en estadios avanzados.

Tabla 15.a (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos

Autor	Saxena y cols. ¹⁰⁷	Kim y cols. ¹⁰⁸	Mazzaferro y cols. ¹⁰⁹
Año de publicación.	2014	2013	2013
País.	Australia	Korea	Italia
Centros.	Un centro	7 centros	Un centro
Diseño del estudio.	Estudio prospectivo no-comparativo, no-randomizado, con pacientes consecutivos.	Estudio prospectivo, multicéntrico, con pacientes consecutivos.	Estudio de fase 2 en una cohorte prospectiva y consecutiva de pacientes con CHC y cirrosis.
Periodo de estudio.	Mayo de 2006 a julio de 2013.	Diciembre de 2008 a agosto de 2010.	Febrero de 2007 a junio de 2009.
Fuente de financiación/Conflictos de intereses.	Los autores declararon no tener ningún conflicto de intereses.		Varios autores recibieron financiación de Nordion para cursos de entrenamiento en RE.
Objetivo.	Estudiar la supervivencia y efectividad (respuesta tumoral) de la RE-Y90 en pacientes con CHC no resecable. Identificar factores pronósticos de supervivencia. Estudiar la seguridad de la RE-Y90.	Estudiar la efectividad, supervivencia y seguridad de la RE en pacientes con CHC confinado al hígado no candidato a tratamiento curativo	Estudiar la efectividad y seguridad de la RE en pacientes con cirrosis y CHC en estadio intermedio o avanzado, con o sin invasión tumoral del sistema portal, sin metástasis extrahepáticas y no candidatos a tratamiento curativo.
N.	45	40	52
Edad media, (rango o ± DE).	63,6 ± 11,3 (37-85)	62,0 ± 10,5 (43-79)	64 (27-82)
Sexo (H/M) (%).	37/8 (82%/18%)	29/11 (72,5%/27,5%)	49/3 (94,2%/5,8%)
Estado funcional (ECOG, WHO).	ECOG 0: n= 30 (67%) ECOG 1: n=12 (27%) ECOG 2: n=3 (7%)	ECOG 0: n= 38 (95%) ECOG 1: n=2 (5%)	ECOG 0: n=31 (59,6%) ECOG 1: n=21 (40,4%)
Criterios de inclusión.	Pacientes con CHC no resecable, de 18-85 años, ECOG=0-2, adecuada función renal y hepática, hemograma normal y en los que pudiera realizarse angiografía y caterización visceral selectiva.	Pacientes de ≥ 20 años, ECOG=0-1, Child-Pugh A o B, adecuada función renal, hemograma normal y ausencia de mts extrahepáticas.	Pacientes con cirrosis y función hepática preservada (Child-Pugh A-B, adecuada función renal, hemograma normal) y con CHC estadio BCLC B o C no candidatos a tratamiento curativo.

Autor	Saxena y cols ¹⁰⁷	Kim y cols ¹⁰⁸	Mazzaferro y cols ¹⁰⁹
Criterios de exclusión.	Personas que hubieran recibido RT externa previa o QT, TVP, CHC infiltrativo o problemas psicológicos o sociales que impedirían la participación en el estudio.	Personas que hubieran recibido RT externa previa o QT, TVP, CHC infiltrativo o problemas psicológicos o sociales que impedirían la participación en el estudio.	Mts extrahepáticas, carga tumoral > 50% del volumen hepático, anatomía vascular que no permita embolización profiláctica o si posible irradiación gastrointestinal o irradiación pulmonar > 30 Gy por posible shunt hepato-pulmonar.
Tumor primario.	CHC	CHC	CHC
Cirrosis.	100%	100%	100%
Child-Pugh.	A (5-6): n=30 (67%) B (7-9): n=10 (22%) C (10-15): n= 1 (2%) Desconocido: n=4 (9%)	A: n=36 (90%) B: n=4 (10%)	A5-A6: n=43 (82,7%) B7: n=9 (17,3%)
Trombosis venosa portal (TVP).	Sí: n=35 (67,3%) No: n=17 (32,7%)	Sí: n=21 (40,4%) No: n=31 (59,6%)	Sí: n=35 (67,3%) No: n=17 (32,7%)
Hipertensión portal.	Sí: n=21 (40,4%) No: n=31 (59,6%)	Sí: n=21 (40,4%) No: n=31 (59,6%)	Sí: n=21 (40,4%) No: n=31 (59,6%)
Clasificación BCLC/OKUDA.	BCLC 0: n=1 (2,5%) BCLC A: n=18 (45,0%) BCLC B: n=18 (47,5%) BCLC C: n=2 (5,0%) OKUDA I: n=36 (90%) OKUDA II: n=4 (10%)	BCLC 0: n=1 (2,5%) BCLC A: n=18 (45,0%) BCLC B: n=18 (47,5%) BCLC C: n=2 (5,0%) OKUDA I: n=36 (90%) OKUDA II: n=4 (10%)	BCLC B: n=17 (32,7%) BCLC C: n=35 (67,3%) OKUDA I: n=37 (71,2%) OKUDA II: n=15 (28,8%)
UNOS.	T3: n=9 (17,3%) T4a: n=8 (15,4) T4b: n=35 (67,3%)	T3: n=9 (17,3%) T4a: n=8 (15,4) T4b: n=35 (67,3%)	T3: n=9 (17,3%) T4a: n=8 (15,4) T4b: n=35 (67,3%)
Número de tumoraciones en hígado.	1: n=16 (30,8%) 2-3: n=25 (48,1%) > 3: n=11 (21,1%)	1: n=16 (30,8%) 2-3: n=25 (48,1%) > 3: n=11 (21,1%)	1: n=16 (30,8%) 2-3: n=25 (48,1%) > 3: n=11 (21,1%)

Autor	Saxena y cols ¹⁰⁷	Kim y cols ¹⁰⁸	Mazzaferro y cols ¹⁰⁹
Localización en hígado.	Unilobar: 14 (31%) Bilobar: 31 (69%)	Unilobar: 26 (65%) Bilobar: 14 (35%)	Unilobar: 49 (94,2%) Bilobar: 3 (5,8%)
% afectación hepática.	0-25%: n=29 26-50%: n=15 51-75%: n=1		0-25%: n=17 (32,7%) 26-50%: n=35 (67,3%)
Afectación extrahepática.	Sí: n=5 (11%) No: n=40 (89%)		
Tipo de microesferas.	Resina	Resina	Vidrio
N.º sesiones de RE.	42.		1 sesión: n=46 (88,4%) 2 sesiones: n=6 (11,6%)
Tipo de infusión de las microesferas.	Si bilobar, ambos lóbulos se trataron A 2 pacientes con afectación bilobar, las sesiones se separaron entre 2-6 semanas. El resto de pacientes con afectación bilobar recibieron infusión al hígado entero.		
Cálculo de dosis.	Área superficie corporal.	Modelo de partición.	Fórmula (1)
Dosis administrada/Actividad (ran-go, ±DE).	Actividad media: 1,49 GBq ±0,56 (1,4-2,5)	Actividad media: 1,37 GBq.	Actividad mediana: 2,6 GBq (1,1-5,7 GBq). Dosis mediana: 101 Gy portratamiento (rango, 34-146 Gy)
Ingreso hospitalario.	Una noche.	NR	NR
Intención del tratamiento.	Rescate y 1ª línea.	1ª línea: n=35 Rescate: n=5	
Pruebas de imagen previas a RE.	CT.	CT o RM	CT o RM. PET si sospecha de mts extrahepáticas.
MAA-Tc99m.	Planar		160 MBq de 99mTc-MAA. Gammagrafía planar y SPECT.

Autor	Saxena y cols ¹⁰⁷	Kim y cols ¹⁰⁸	Mazzaferro y cols ¹⁰⁹
Otros tratamientos previos.	Embolización profiláctica de vasos extrahepáticos: n=15 (33%) Resección: n=6 (13%) HAC: n=11 (24%) QT: n=6 (13%)	Embolización profiláctica de vasos extrahepáticos: n=13 (32,5%) Resección: n=1 (2,5%) TACE: n=2 (5%) TACE + RFA: n=2 (5%)	Embolización profiláctica de vasos extrahepáticos: n=7 (13,5%) Ninguno: n=37 (71,1%) Resección: n=8 (15,4%) RFA: n=7 (13,5%)
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	Ninguno: n=35 (87,5%)	En 26 pacientes por progresión de la enfermedad, a un tiempo medio de 6 meses (2-19 meses) TACE: n=11 (42,3%) RFA: n=1 (3,8%) TACE + RFA: n=10 (38,5%) TACE + HAC: n=1 (3,8%) Resección: n=1 (3,8%) DEB-TACE + resección: n=1 (3,8%) Gamma-Knife (por mts cerebrales): n=1 (3,8%)	Por progresión: n=15: Sorafenib: n=13 por mts extrahepáticas o progresión no tratable. RFA: n=2 por un único nódulo en lóbulo contralateral.
Intervención.	RE-Y90	RE-Y90	RE-Y90
Limitaciones.	Tamaño muestral pequeño, inclusión de un número considerable de pacientes en estadio precoz (BCIC-A).	Tamaño muestral pequeño, inclusión de un número considerable de pacientes en estadio intermedio, que no eran candidatos a TACE.	Tamaño muestral pequeño. Posible sesgo en la selección de pacientes en estadio intermedio, que no eran candidatos a TACE.
Observaciones.	RE obtienen resultados similares en pacientes con y sin TVP, dando una oportunidad a esos pacientes con TVP que no pueden tratarse con TACE.	RE obtienen resultados similares en pacientes con y sin TVP, dando una oportunidad a esos pacientes con TVP que no pueden tratarse con TACE.	RE obtienen resultados similares en pacientes con y sin TVP, dando una oportunidad a esos pacientes con TVP que no pueden tratarse con TACE.

Tabla 15.b (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Saxena y cols ¹⁰⁷ 2014	Kim y cols ¹⁰⁸ 2013	Mazzaferro y cols ¹⁰⁹ 2013
EFFECTIVIDAD.			
N.	N inicial: 45 40 (89%)	40	N inicial: 52
Criterios de respuesta.	RECIST	RECIST	RECIST, WHO y EASL.
Respuesta objetiva (RC+RP).		A los 3 meses: N=40 RC + RP: n=23 (57,5%) A los 6 meses: N=36 RC + RP: n=23 (63,9%)	Según EASL: RC + RP: n=21 (40,4%) Según WHO: RC + RP: n=21 (40,4%)
Control de enfermedad (RC+RP+EE).		A los 3 meses: N=40 RC +RP +EE: n=38 (95%) A los 6 meses: N=36 RC +RP +EE: n=30 (83,3%)	Según EASL: RC +RP +EE: n=41 (78,8%) Según WHO: RC +RP +EE: n=39 (75%)
RC.	1 (40%)	A los 3 meses: n=4 (10,0%) A los 6 meses: n=4 (11,1%)	Según EASL: 5 (9,6%) Según WHO: 4
RP.	18 (45%)	A los 3 meses: n=19 (47,5%) A los 6 meses: n=19 (52,8%)	
EE.	11 (22%)	A los 3 meses: n=15 (37,5%) A los 6 meses: n=7 (19,4%)	
PE.	10 (25%)	A los 3 meses: n=2 (5,0%) A los 6 meses: n= 6 (16,7%)	28: Mts extrahepáticas: n=7 (32,5%) Nuevos nódulos o progresión en el lóbulo tratado: n=8 (27,6%) En lóbulo contralateral o bilobar: n=13 (46,4%)

Autor, año de publicación	Saxena y cols ¹⁰⁷ 2014	Kim y cols ¹⁰⁸ 2013	Mazzaferro y cols ¹⁰⁹ 2013
Respuesta no evaluable.	N=5	N=0	N=0
Pruebas para el seguimiento.	Hemograma, bioquímica, MMTT, CT abdominal al mes y después, cada 3 meses.	Revisión clínica al mes y luego, cada 3 meses.	Análítica, AFP y CT o RM dinámicos a los 30 y 90 días, y después cada 3 meses.
Técnica imagen utilizada para medir respuesta.	CT dinámico de cuatro fases a los 3 meses de la RE y después, cada 3 meses.	CT dinámico de cuatro fases a los 3 meses de la RE y después, cada 3 meses.	ECO con contraste entre cada prueba dinámica de imagen y gammagrafía ósea cada 6 meses.
Tiempo de seguimiento (rango).	Mediana de 7,8 meses (0,1-41,8 meses)	Mediana de 29 meses (2,9-48,0 meses)	Mediana de 36 meses
MMTT pre-RE.	AFP \geq 400 μ g/L	AFP	AFP
MMTT post-RE.			
Testes bioquímicos.			
Cambio a otro estadio tumoral.	NR		
Supervivencia global.	Mediana de 27,7 meses. A los 6 meses, supervivencia del 74%, a los 12 m del 62%, a los 18 m del 50%, a los 24 m del 50%, a los 30 m del 43% y a los 36 m del 26%.	A los 3 años, 75%. En los 19 pacientes con BCLB-B, la supervivencia a los 3 años fue del 50%. Sólo el número de tumores (1-3 vs \geq 4) fue factor predictor de mala supervivencia (p=0,006).	Mediana: 15 meses (IC 95%: 12-18) sin diferencias significativas entre pacientes con y sin TVP.
Tiempo hasta la progresión.	NR	Mediana de 18 meses.	11 meses (IC 95%: 6-no calculable), sin diferencias entre pacientes con y sin TVP. Tasa de progresión tumoral a los 2 años del 62%.
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR
CALIDAD DE VIDA.	NR	NR	NR
SEGURIDAD.			
N.			

Autor, año de publicación	Saxena y cols. ¹⁰⁷ 2014	Kim y cols. ¹⁰⁸ 2013	Mazzaferro y cols. ¹⁰⁹ 2013
Criterio.	CTCAE v 3.0	CTCAE v 3.0	CTCAE v 3.0
Eventos adversos leves.	Fatiga: n=6 (13%) Náuseas y vómitos: n=6 (13%) Dolor abdominal: n=4 (9%) Anorexia: n=3 (7%) Ascitis y derrame pleural detectado en pruebas de imagen: n=2 (4%)	Dolor abdominal: n=9 (22,5%) Náuseas: n=6 (15%) Vómitos: n=3 (7,5%) Fiebre: n=2 (5%) Fatiga: n=1 (2,5%) Anorexia: n=1 (2,5%) Urticaria: n=1 (2,5%) Neutropenia: n=1 (2,5%) Hiperbilirrubinemia: n=1 (2,5%) Neumonía: n=1 (2,5%) Peritonitis bacteriana asociada a ascitis: n=1. Se resolvió con antibióticos.	

Autor, año de publicación	Saxena y cols ¹⁰⁷ 2014	Kim y cols ¹⁰⁸ 2013	Mazzaferro y cols ¹⁰⁹ 2013
Eventos adversos severos.	0	0	No diferencias entre pacientes con y sin TVP. No toxicidad pulmonar ni úlcera gastrointestinal. A los 3 meses: Dolor abdominal: n=2 (3,8%) Náuseas/Vómitos: n=3 (5,8%) Fiebre: n=2 (3,8%) Fatiga: n=1 (1,9%) Anorexia: n=5 (9,6%) Ascitis: n=4 (7,7%) Varices hemorrágicas: n=1 (1,9%) Colecistitis: n=1 (1,9%) Estenosis biliar: n=2 (3,8%) Neutropenia: n=6 (11,5%) Hiperbilirrubinemia: n=7 (13,5%) Aumento ALP: n=6 (11,5%) Hipoalbuminemia: n=6 (11,5%) Descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices hemorrágicas, INR> 2,2 o bilirrubina > 3 mg/dL): n=12 (23,1%).
Mortalidad global.	10		Al mes: 0% A los 3 meses: n=2 (3,8%) En los 3 años de seguimiento medio: n=44, por estos motivos: - Progresión: n=28 (63,6%) - Fallo hepático: n=12 (27,3%) - Otros: n=4 (9,1%).
Mortalidad relacionada con la RE.	0	Ninguno falleció por causas asociadas a la RE.	Ninguno falleció por causas asociadas a la RE.

Autor, año de publicación	Saxena y cols ¹⁰⁷ 2014	Kim y cols ¹⁰⁸ 2013	Mazzaferro y cols ¹⁰⁹ 2013
COMENTARIOS.	<p>Una pobre respuesta al tratamiento se asoció con peor pronóstico (HR=24,17; IC 95%: 5,37-108,86; p< 0,001). La respuesta objetiva (RC+RP) fue el único factor asociado a una mayor supervivencia (p< 0,001).</p>	<p>El único factor asociado a la supervivencia en el análisis multivariante fue el número de tumores: 1-3 frente a ≥ 4 tumores (HR=25,77; IC 95%: 2,54-261,81; p=0,006).</p>	<p>Los respondedores, supervivencia a los 3 años significativamente superior a los no respondedores (18,4% vs 9,1%; p=0,009). La respuesta tumoral con criterios EASL es el único factor relacionado con el TPP en el análisis multivariante y el segundo, después de la clase Child Pugh, relacionado con la supervivencia global.</p>

Tabla 15.a (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos

Autor	Sangro y cols ¹⁰	Salem y cols ¹¹	Íñarrairaegui y cols ¹²	Hilgard y cols ¹³
Año de publicación.	2011	2010	2010	2010
País.	España	EEUU	España	Alemania
Centros.	Estudio multicéntrico, de 8 centros europeos.	Un centro.	Un centro.	Un centro.
Diseño del estudio.	Pacientes consecutivos. 109 pacientes fueron seguidos prospectivamente.	Cohorte prospectiva longitudinal.	Cohorte de pacientes consecutivos.	Cohorte prospectiva de pacientes consecutivos.
Periodo de estudio.	Septiembre-2003 a diciembre-2009. Los pacientes se siguieron hasta 1 julio 2010 o hasta su fallecimiento.	Enero-2004 a diciembre-2008.	Septiembre-2003 a septiembre-2009.	Noviembre-2006 a marzo-2009.
Fuente de financiación.	NR	NR.	Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.	NR
% pacientes perdidos.	5 pacientes (no incluidos en los 291) se excluyeron por shunt pulmonar elevado.	5 pacientes (no incluidos en los 291) se excluyeron por shunt pulmonar elevado.	Sólo se perdió 1 paciente a los 7 meses del tratamiento.	5 (5%)
Objetivo.	Estudiar factores pronósticos de supervivencia y seguridad de la RE como primera línea de tratamiento o por progresión tras haber recibido otros tratamientos en candidatos a otros tratamientos.	Pacientes con CHC no resecable en estadio intermedio (BCLC estadio B), con posible enfermedad extrahepática y trombosis portal.	Estudiar la seguridad y efectividad de la RE en pacientes con CHC y trombosis portal, no curados a TACE por TVP o por extensa carga tumoral.	Determinar la seguridad y supervivencia a largo plazo de la RE-Y90 en pacientes con CHC.
N.	N=325.	N=291.	N=25.	N=108.
Edad media (rango, ±DE).	64,5 años ± 10,8 (22 a 87 años).	65 años (26-90)	66 años (46-75)	64,9 ± 11,8 años.

Autor	Sangro y cols ¹¹⁰	Salem y cols ¹¹¹	Inarrairaegui y cols ¹¹²	Hilgard y cols ¹¹³
Sexo (H/M) (%) .	265/60 (81,5%/18,5%)	223/68 (77%/23%)	22/3 (88%/12%)	86/22 (80%/20%)
Estado funcional (ECOG, WHO).	ECOG 0: n=176 (54,3%) ECOG 1: n=108 (33,3%) ECOG 2: n=37 (11,4%) ECOG 3: n=3 (0,9)	ECOG 0: n=162 (56%) ECOG 1: n=104 (36%) ECOG 2: n=25 (8%)	22/3 (88%/12%)	ECOG 0: n=55 (51%) ECOG 1: n=48 (44%) ECOG 2: n=5 (5%)
Criterios de inclusión.	Pacientes con CHC no candidatos a otros tratamientos por invasión o trombosis portal o por la carga tumoral, ECOG 0-2 y sin diseminación extrahepática.	Pacientes con CHC no candidatos a otros tratamientos, ECOG 0-2, bilirrubina < 3,0 mg/dl, sin diseminación extrahepática.	Pacientes 18 años con función hepática conservada, Child-Pugh < 7 y sin ascitis, conteo plaquetario > 40x10 ⁶ y sin trindicaciones para la arteriografía.	Pacientes con CHC irresecable en estadio BCLC C o BCLC A/B no candidatos a TACE. Sin afectación extrahepática. Chil-Pugh ≤ 7 puntos y ECOG 0-2.
Criterios de exclusión.	Bilirrubina > 2,0 mg/dl; albúmina sérica < 3,0 g/dl; signos de fallo hepático, limitada reserva hepática, esperanza de vida < 12 semanas. Shunt hepato-pulmonar > 20% o si era posible que el pulmón recibiera 30 Gy en una sola dosis o 50 Gy si eran varias sesiones.	No se mencionan.	Shunt hepato-pulmonar importante, deterioro de la función hepática previo a la RE.	Si shunt hepato-pulmonar con alta probabilidad de que el pulmón recibiera 30 Gy en una sola dosis o 50 Gy si eran varias sesiones.
Imposibilidad de evitar el depósito de microesferas en otras localizaciones abdominales.				
Tumor primario.	CHC	CHC	CHC	CHC
Cirrosis.	Sí: n=255 (78,5%) No: n=70 (21,5%)	Sí: n=254 (87%) No: n=37 (13%)	Sí: n=23 (92%) No: n=2 (8%)	
Child-Pugh.	A: n=268 (82,5%) B: n=57 (17,5%)	A: n=131 (45%) B: n=152 (52%) C: n=8 (3%)	A: n=84 (77%) B: n=24 (22%)	

Autor	Sangro y cols ¹¹⁰	Salem y cols ¹¹¹	Inarrairaegui y cols ¹¹²	Hilgard y cols ¹¹³
Trombosis portal.	Sí: n=76 (23,4%) No: n=249 (76,6%)	Sí: n=125 (43%) No: n=166 (57%)	Sí en 25 (100%) 24% trombosis rama principal de la porta, 64% trombosis en la rama derecha o izquierda.	Sí: n=33 (31%) No: n=75 (69%)
Hipertensión portal.	Sí: n=202 (69%) No: n=89 (31%)			
Clasificación BCLC/OKUDA/CLIP.	A: n=52 (16,0%) B: n=87 (26,8%) C: n=183 (56,3%) D: n=3 (0,9%)	A: n=48 (17%) B: n=83 (28%) C: n=152 (52%) D: n=8 (3%)	CLIP: 1: n=3 (12%) 2: n=10 (40%) 3: n=10 (40%) 4: n=2 (8%) BCLC C: n=25 (100%)	A: n=2 (2%) B: n=51 (47%) C: n=55 (51%) OKUDA I: n=62 (57%) OKUDA II: n=42 (39%) OKUDA III: n=4 (4%)
UNOS	T1: n=1 (0,4%) T2: 4 n=9 (17%) T3: n=48 (16%) T4a: n=51 (18%) T4b: n=96 (33%) N (> 2 cm): n=29 (10%) M: n=17 (5,6%)			
Número de tumoraciones en hígado.	Solitario: n=78 (27%) Multifocal: n=213 (73%)			
Localización en hígado.	1: n=78 (24,1%) 2-5: n=121 (37,3%) > 5: n=125 (38,6%)	1-5: n=14 (56%) > 5: n=11 (44%)	Unilobar: n=11 (44%) Bilobar: n=14 (56%)	< 50%: n=66 (61%) ≥ 50%: n=42 (39%)
% afectación hepática.	Unilobar: n=153 (47,1%) Bilobar: n=172 (52,9%) < 25%: n=223 (76,6%) 26-50%: n=48 (16,0%) 51-75%: n=19 (7,0%) 76-100%: n=1 (0,4%)			

Autor	Sangro y cols ¹¹⁰	Salem y cols ¹¹¹	Inarrairaegui y cols ¹¹²	Hilgard y cols ¹¹³
Afectación extrahepática.	Sí: n=30 (9,2%) de pacientes. No: n=295 (90,8%) de pacientes. Sí (otras mts extrahepáticas): n=17 (5,6%) No: n=245 (84%)	Sí (ganglios): n=29 (10%) No: n=17 (5,6%) No: n=245 (84%)		Sí: n=32 (30%)
Tipo de microesferas.	Resina	Vidrio	Resina	Vidrio
N.º sesiones de RE.	1: n=303 (93,2%) 2: n=19 (5,8%) 3: n=3 (0,9%)	Media de tratamientos: 1,8 (1-5).	1: n=61 (56%) 2: n=43 (40%) 3: n=4 (4%)	1: n=61 (56%) 2: n=43 (40%) 3: n=4 (4%)
Tipo de infusión de las microesferas.	En todo el hígado: n=147 (45,2%) Lóbulo dcho: n=125 (38,5%) Lóbulo izdo: n=29 (8,9%) Segmentaria: n=24 (7,4%)	Todo el hígado: n=3 (12%) Selectivo: n=3 (12%) Lobar: n=16 (64%) "extended" Lobar: n=3 (12%)		
Cálculo de dosis.	Empírico, área superficie corporal o modelo de partición.			
Actividad administrada/Dosis (rango).	Actividad mediana administrada: 1,6 GBq (0,3-4,0).	Dosis media por tratamiento: 103 Gy (IC 95%: 99-108).	Actividad mediana administrada: 1,8 GBq (0,5-3,0)	Dosis media por tratamiento: 120 (±18) Gy.
Ingreso hospitalario.	No	No	NR	
Intención del tratamiento.	Primera línea: n=190 (58,5%) Rescate: n=135 (41,5%).	Primera línea: n=253 (87%) Rescate: n=38 (13%).		Primera línea: n=67 (62%) Rescate: n=41 (38%).
Pruebas de imagen previas a RE.		CT y RM	CT y RM	CT trifásico o RM hepáticos y CT pulmonar. Si AFP > 400 ng/ml, también se realizaba rastreo óseo gammagráfico.
MAA-Tc99m.	Planar o SPECT	Planar o SPECT	Planar y SPECT	SPECT

Autor	Sangro y cols. ¹¹⁰	Salem y cols. ¹¹¹	Inarrairaegui y cols. ¹¹²	Hilgard y cols. ¹¹³
Otros tratamientos previos.	Cirugía: n=59 (18,2%) HAC o TACE: n=89 (27,4%) RFA: n=30 (9,2%)	Resección: n=16 (5%) RFA: n=6 (2%) TACE: n=3 (5%) Trasplante ortotópico: n=3 (1%) 107 (37%) requirieron embolización con coils de vasos extrahepáticos antes de la RE.	Embolización profiláctica de vasos aberrantes o colaterales en 5 pacientes.	Resección: n=9 (8%) TACE: n=23 (21%) TACE + RFA: n=8 (7%) RFA: n=1 (1%) 41% requirió embolización con coils de vasos extrahepáticos antes de la RE.
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	Trasplante: n=5 Resección: n=3 RFA: n=3 Sorafenib: n=34 a una media de 6 meses (2,1-36,0 meses).	Trasplante: n=32 Resección: n=2		Trasplante: n=5 (4,6%) pacientes.
Limitaciones.	Ligeras diferencias en la selección de pacientes entre centros. Sólo 109 tuvieron seguimiento prospectivo.	Se incluyeron pacientes con TVP, enfermedad avanzada y metástasis extrahepáticas, que generalmente están excluidos en estudios de terapias loco-regionales.	Diseño retrospectivo. Tras progresión, los pacientes recibieron sorafenib pero en momentos siendo posible que esto haya influido en la supervivencia global. Número pequeño de pacientes.	
Observaciones.	A pesar de la alta prevalencia de cirrosis, la tasa de complicaciones y efectos adversos severos ha sido muy baja. La RE es bien tolerada. La RE ofrece resultados prometedores en cuanto a supervivencia en los pacientes BCLC intermedio, que se consideren malos candidatos a TACE, y en aquellos en los que la TACE o HAE previa haya fracasado. También es útil en los BCLC C, especialmente si se asocia trombosis portal.			Se trata del primer artículo con una muestra de pacientes con CHC avanzado en Europa tratados con microesferas de vidrio. La RE es segura, incluso en pacientes con cirrosis avanzada, además de ser efectiva tanto en supervivencia como en retrasar la aparición de progresión de la enfermedad.

Tabla 15.b (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Sangro y cols ¹¹⁰ 2011	Salem y cols ¹¹¹ 2010	Íñarrairaegui y cols ¹¹² 2010	Hilgard y cols ¹¹³ 2010
EFECTIVIDAD.				
N.		273 (94%) pacientes.	Se perdió sólo 1 paciente a los 7 meses de la RE.	62 (a los 3 meses)
Criterios de respuesta.		WHO/EASL.	RECIST	RECIST, EASL y WHO.
Respuesta objetiva.		WHO: 115 (42%) EASL: 156 (57%) Si Child-Pugh A: WHO: 49%. EASL: 66%. Si Child-Pugh B: WHO: 36%. EASL: 51%.		
Control de la enfermedad.			N=16 (66,7%) a los 2 meses N=8 (50%) a los 6 meses	
RC.	-	EASL: 23%		RECIST + EASL: n=4 (6%) WHO + EASL: n=2 (3%)
RP.	-	EASL: 34% Tiempo hasta RP: WHO: 6,6 meses (IC 95%: 5,6-7,6) EASL: 2,1 meses (IC 95%: 1,3-2,6)		RECIST: n=10 (16%) RECIST + EASL: n=22 (35%) WHO: n=9 (15%) WHO + EASL: n=23 (37%)
EE.	-			RECIST: n=46 (74%) RECIST + EASL: n=30 (48%) WHO: n=49 (79%) WHO + EASL: n=33 (53%)

Autor, año de publicación	Sangro y cols ¹¹⁰ 2011	Salem y cols ¹¹¹ 2010	Íñarrairaegui y cols ¹¹² 2010	Hilgard y cols ¹¹³ 2010
PE.	-		N=8 (33,3%) a los 2 meses N=8 (50%) a los 6 meses.	RECIST: n=6 (10%) RECIST + EASL: n=6 (10%) WHO: n=4 (6%) WHO + EASL: n=4 (6%)
Respuesta no evaluable.		N=18	N=62	
Pruebas para el seguimiento.		Pruebas de imagen a las 4-6 semanas de la RE y cada 2-3 meses, después.	RM o CT Seguimiento a los 2 y 6 meses.	Clínica y tests de laboratorio a la semana, 30, 60 y 90 días; luego, cada 3 meses.
Técnica imagen utilizada para medir respuesta.				Pruebas de imagen a los 30 (n=76), 60 (n=62) y 90 días (n=62); luego, cada 3 meses.
Tiempo de seguimiento (rango).	10 meses (0,2-48,0 meses)	30,9 meses (IC 95%: 22,7-35,7).	Mediana de 8 meses (Rango IRQ=4,0-14,5 meses)	
MMTT pre-RE.	AFP > 400 ng/ml Sí: n=109 (33,5%) No: n=216 (66,5%)	AFP > 200 ng/ml Sí: n=134 (46%) No: n=157 (54%)		AFP ≥ 200 ng/ml: n=44 (42%) AFP ≥ 400 ng/ml: n=35 (33%)
Cambio a otro estadio tumoral.		34 (12%) se sometió a tratamiento curativo tras la RE: trasplante: n=32, resección: n=2.		5 (4,6%) pacientes recibieron trasplante después de la RE.
Supervivencia global.	Mediana de 12,8 meses (IC 95%: 10,9-15,7). ECOG 0 vs ECOG 1-2: 16,9 meses (IC 95%: 14,9-24,0) vs 9,9 meses (IC 95%: 7,4-10,9), p< 0,001. ≤ 5 nódulos vs > 5 nódulos: 16,8 meses (IC 95%: 13,6-22,1) vs 10,0 meses (IC 95%: 7,7-11,4), p< 0,001.	Pacientes sin mts extrahepáticos: - Child-Pugh A vs B: 17,2 meses (IC 95%: 14,9-24,0) vs 7,7 meses (IC 95%: 6,5-11,2), p=0,002. - BCLC A vs B vs C vs D: 26,9 (IC 95%: 17-30,2) vs 17,2 (IC 95%: 13,5-29,6) vs 7,3 (IC 95%: 6,5-10,1) vs 2,5 (IC 95%: 1-3,7).	Supervivencia mediana de 10 meses (IC 95%: 6,6-13,3 meses).	Supervivencia mediana global: 16,4 meses (IC 95%: 12,1-∞ meses) Probabilidad de supervivencia a los 6 meses: 75% (IC 95%: 66-85%). Probabilidad de supervivencia a los 12 meses: 59% (IC 95%: 47-75%).

Autor, año de publicación	Sangro y cols ¹¹⁰ 2011	Salem y cols ¹¹¹ 2010	Inarrairaegui y cols ¹¹² 2010	Hilgard y cols ¹¹³ 2010
Ausencia vs presencia de enfermedad extrahepática: 14,1 meses (IC 95%: 11,7-16,8) vs 7,4 meses (IC 95%: 4,8-13,1), p=0,001. INR ≤ 1,2 vs INR > 2: 15,5 meses (IC 95%: 12,6-18,4) vs 8,6 meses (IC 95%: 7,0-10,9), p < 0,001. Presencia vs ausencia de trombosis portal: 10,0 meses (IC 95%: 6,5-11,8) vs 15,3 meses (IC 95%: 12,4-18,4), p=0,003. Factores pronósticos independientes (análisis multivariante): ECOG: HR=1,39; IC 95%= 1,14-1,70; p=0,001. Enfermedad extrahepática: HR=1,91; IC 95%= 1,17-3,13; p=0,010. INR > 1,2: HR=1,47; IC 95%= 1,04-2,09; p=0,028. > 5 nódulos: HR=1,76; IC 95%= 1,32-2,35; p < 0,001.	Pacientes con metástasis extrahepáticas: - Supervivencia global: 5,4 meses (IC 95%: 2,7-7,5). - Child-Pugh A vs B: 8,7 meses (IC 95%: 6,0-11,3) vs 3,2 meses (IC 95%: 2,4-6,0). - BCLC vs D: 5,4 (IC 95%: 2,7-7,5) vs 2,33.	Child-Pugh A: 17,2 meses (IC 95%: 12,1-∞ meses) Child-Pugh B: 6 meses (IC 95%: 4,2-∞ meses) (p=0,03). Probabilidad de supervivencia a los 6 meses de los Child-Pugh A: 79% (IC 95%: 70-90%) frente a la probabilidad de los Child-Pugh B del 16% (IC 95%: 23-92%). BCLC B: 16,4 meses (IC 95% 12,1-∞ meses). (p=0,96). No se pudo determinar para los BCIC C. Probabilidad de supervivencia de los BCIC B a los 6 meses: 75% (IC 95%: 63-89%) frente a la de los BCIC C de 72% (IC 95%: 57%-87%). p=0,93. Si TVP , probabilidad de supervivencia a los 6 meses: 65% (IC 95%: 46-92%) y supervivencia media de 10,0 meses (IC 95%: 6,0-∞ meses). Si no TVP , probabilidad de supervivencia a los 6 meses: 75% (IC 95%: 65-88%) y supervivencia media de 16,4 meses. (IC 95%: 12,1 - ∞ meses. (p=0,96).		

Autor, año de publicación	Sangro y cols ¹¹⁰ 2011	Salem y cols ¹¹¹ 2010	Iñarrairaegui y cols ¹¹² 2010	Hilgard y cols ¹¹³ 2010
Tiempo hasta la progresión.	NR	Mediana de 7,9 meses (IC 95%: 6,0-10,3).	Mediana de 10 meses (IC 95%: 6,1-16,4).	Mediana de 10 meses (IC 95%: 6,1-16,4).
Pacientes sin mts extrahepáticos:	- Child-Pugh A vs B vs C: 10,8 meses (IC 95%: 7,4-14,0) vs 8,4 meses (IC 95%: 5,9-12,3) vs 2,1 meses (IC 95%: no calculable-2,3), p> 0,0001.	- Child-Pugh A vs B vs C: 10,8 meses (IC 95%: 7,4-14,0) vs 8,4 meses (IC 95%: 5,9-12,3) vs 2,1 meses (IC 95%: no calculable-2,3), p> 0,0001.	- Child-Pugh A vs B vs C: 10,8 meses (IC 95%: 7,4-14,0) vs 8,4 meses (IC 95%: 5,9-12,3) vs 2,1 meses (IC 95%: no calculable-2,3), p> 0,0001.	- Child-Pugh A vs B vs C: 10,8 meses (IC 95%: 7,4-14,0) vs 8,4 meses (IC 95%: 5,9-12,3) vs 2,1 meses (IC 95%: no calculable-2,3), p> 0,0001.
Pacientes con mts extrahepáticos:	- No TVP: Child-Pugh A vs Child-Pugh B: 15,5 meses (IC 95%: 10,7-25,9) vs 13,0 meses (IC 95%: 8,4-18,1), p=0,759.	- Sí TVP: Child-Pugh A vs Child-Pugh B: 5,6 meses (IC 95%: 2,3-7,6) vs 5,9 meses (IC 95%: 4,2-7,9), p=0,685.	- No TVP: Child-Pugh A vs Child-Pugh B: 15,5 meses (IC 95%: 10,7-25,9) vs 13,0 meses (IC 95%: 8,4-18,1), p=0,759.	- Sí TVP: 11,8 meses (IC 95%: 6,1-17,2 meses).
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR	NR

Autor, año de publicación	Sangro y cols ¹¹⁰ 2011	Salem y cols ¹¹¹ 2010	Íñarrairaegui y cols ¹¹² 2010	Hilgard y cols ¹¹³ 2010
CALIDAD DE VIDA.	NR	NR	NR	NR
SEGURIDAD.				
N.		291	Se perdió sólo 1 paciente a los 7 meses de la RE.	
Criterio.	CTCAE v 3.0	CTCAE v 3.0	CTCAE v 3.0	
Eventos adversos leves.	Fatiga: n=169 Náuseas y vómitos: n=103 Dolor abdominal: n=83 Fiebre: n=40 Ulceración gastrointestinal: n=6 Neumonitis: n=0	Fatiga: n=167 Náuseas y vómitos: n=57 Dolor abdominal: n=67 Fiebre: n=10 Anorexia: n=45 Diarrea: n=7 Pérdida de peso: n=4 Incremento bilirrubina: n=161 Hipoalbuminemia: n=223 Incremento ALT: n=169 Incremento AST: n=208 Incremento FA: n=219	No toxicidad significativa en las distintas revisiones en el seguimiento. A los 6 meses: n=16 Hiperbilirrubinemia: n=8 (49%) Alteración del INR: n=0 Ascitis: n=2 (12%) Síndrome postembolización: n=0	Fatiga: n=66 Dolor abdominal: n=60 Ascitis: n=3 Colecistitis: n=0 Neumonitis: n=0 Úlcera gastrointestinal: n=0 Incremento bilirrubina: n=48 Hipoalbuminemia: n=20 Incremento ALT: n=58 Incremento FA: n=18 Anemia: n=51 Trombopenia: n=23 Linfopenia: n=0
Eventos adversos severos.	Fatiga: n=8 Náuseas y vómitos: n=1 Dolor abdominal: n=5 Fiebre: n=0 Ulceración gastrointestinal: n=5 Neumonitis: n=0 Incremento bilirrubina total: n=2 (5,8%)	En 19% de pacientes. Incremento bilirrubina: n=54 Hipoalbuminemia: n=53 Incremento ALT: n=14 Incremento AST: n=55 Incremento FA: n=11 Ulceración gastrointestinal: n=0 Neumonitis: n=0	Síndrome postembolización: n=0 Hepatitis aguda isquémica: n=0 Deterioro de la función hepática: n=0 A los 6 meses: n=16 Hiperbilirrubinemia: n=2 (12%) Alteración del INR: n=0 Ascitis: n=2 (12%) Encefalopatía hepática: n=2 (12%)	Toxicidad grados 3/4 depende de las características iniciales de los pacientes. Linfopenia: n=77 Neumonitis: n=0 Colecistitis: n=1 (requirió colecistectomía) Ulceración gastrointestinal: n=0 Incremento bilirrubina: n=25 Hipoalbuminemia: n=0 Incremento ALT: n=0 Incremento FA: n=0 Anemia: n=4 Trombopenia: n=4 Linfopenia: n=77

Autor, año de publicación	Sangro y cols ¹¹⁰ 2011	Salem y cols ¹¹¹ 2010	Inarrairaegui y cols ¹¹² 2010	Hilgard y cols ¹¹³ 2010
Mortalidad global.	n=201 A los 30 días: n=2 (0,6%) A los 90 días: n=22 (6,8%)	n=183 A los 30 días: n=9 (3%). Los 9 tenían trombosis venosa portal, 7 eran Child-Pugh B y 1, C.	18 entre 2-44 meses después de la RE. 11 de ellos por progresión tumoral.	NR
Mortalidad relacionada con la RE.	n=1 por ulceración gastrointestinal	No	NR	NR
COMENTARIOS.	A pesar de la alta prevalencia de cirrosis, la tasa de complicaciones y efectos adversos severos ha sido muy baja. La RE es bien tolerada. La RE ofrece resultados prometedores en cuanto a supervivencia en los pacientes BCLC intermedio que se consideran malos candidatos a TACE y en aquellos en los que la TACE o HAE previa haya fracasado. También es útil en los BCLC C, especialmente si se asocia trombosis portal.	Factores predictores de supervivencia son: - edad (< 65 años: HR 1,57 (IC 95%: 1,10-2,23; p=0,0137) - sexo (mujeres: HR=1,88; IC 95%=1,24-2,83;p=0,0027) - estado general (ECOG=0: HR=0,31; IC 95%=0,15-0,63;p=0,0012) - ausencia de hipertensión portal (HR=0,61 IC 95%=0,38-0,97;p=0,0347) - distribución tumoral (solitario: HR=0,56; IC 95%=0,36-0,88;p=0,0118) - niveles basales de AFP ≤ 200 ng/ml: HR=0,62; IC 95%=0,44-0,87;p=0,0061 - respondedores según WHO (HR=0,29;IC 95%=0,20-0,43;p< 0,0001) - respondedores según EASL (HR=0,47; IC 95%=0,32-0,69; p=0,0001).	La RE presenta un perfil riesgo/beneficio favorable, de modo que puede utilizarse como tratamiento embólico en pacientes con trombosis portal.	

Tabla 15.a (cont. 3). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos

Autor	Woodall y cols. ¹¹⁴	Kulik y cols. ¹¹⁵	Salem y cols. ¹¹⁶	Lau y cols. ¹¹⁷
Año de publicación.	2009	2008	2005	2001
País.	EEUU	EEUU	EEUU	Hong Kong.
Centros.	Un centro.	Dos centros.	Un centro.	
Diseño del estudio.	Estudio prospectivo, con pacientes consecutivos.	Datos extraídos de un ensayo abierto de fase II, no controlado.	Estudio fase II. Cohorte prospectiva, con pacientes consecutivos.	Estudio prospectivo.
Periodo de estudio.	Enero-2004 a junio-2007.	NR	Julio-2001 a enero-2005.	Octubre-1992 a mayo-1998.
Fuente de financiación.	-	Uno de los autores era asesor de MDS Nordion y otros tres autores recibieron financiación para el desarrollo del estudio.	Uno de los autores es asesor de MDS Nordion.	
% pacientes perdidos.	No se perdió ningún paciente.	Ninguno.	Ninguno.	
Tipo de análisis.	Se incluyeron todos los pacientes en el análisis.	Se incluyeron todos los pacientes en el análisis.	Se incluyeron todos los pacientes en el análisis.	
Objetivo.	Comparar la seguridad y efectividad de la RE en pacientes con CHC no resecable, con y sin trombosis portal o de la cava o ambas.	Estudiar la seguridad y beneficio clínico de la RE en pacientes con CHC y TVP.	Estudiar la seguridad y efectividad de la RE en pacientes CHC no resecable.	Estudiar factores que pueden influir en la supervivencia comparando supervivientes de más y menos 1 años.
N.	N=35	N=108. Grupo con TVP: 37 (35%) Grupo sin TVP: 71 (66%)	N=43	N= 82
Edad media (rango).	Grupo con TVP: 67 años. Grupo sin TVP: 63 años.	69 años. (28-92)	< 69 años: n=21 (49%) ≥ 69 años: n=22 (51%)	54 años (24-85 años)
Sexo (H/M) (%).	Grupo con TVP: 73/27 Grupo sin TVP: 65/35	74/26 (69%/31%)	28/15 (65%/35%)	72/10 (87,8%/12,2%)

Autor	Woodall y cols ¹¹⁴	Kulik y cols ¹¹⁵	Salem y cols ¹¹⁶	Lau y cols ¹¹⁷
Estado funcional (ECOG, WHO).	ECOG 0-2.	Población total: ECOG 0: n=55 ECOG 1: n=48 ECOG 2: n=5 Grupo con TVP: ECOG 0: n=16 (43%) ECOG 1: n=18 (49%) ECOG 2: n=3 (8%) Grupo sin TVP: ECOG 0: n=39 (55%) ECOG 1: n=30 (42%) ECOG 2: n=2 (3%) (p=0,1858)	ECOG 0: n=28 (65%) ECOG 1: n=13 (30%) ECOG 2: n=2 (5%)	
Criterios de inclusión.	> 18 años con diagnóstico de CHC por biopsia o AFP > 300 ng/mL en paciente con cirrosis y lesión radiológica dominante, no resecable. ECOG 0-2.	Pacientes con CHC irresecable por ECOG ≤ 2 sin compromiso pulmonar funcional y buena función renal, hepática y niveles hematológicos normales.	Pacientes con CHC no resecable ni candidatos a trasplante, con ECOG < 3 e incremento de los niveles de AFP > 400 ng/mL.	Pacientes con CHC no resecable sin afectación extrahepática.
Criterios de exclusión.	Creatinina > 2,0 mg/dL; INR > 2,0; hiperbilirrubinemia > 1,5 mg/dL; enfermedad severa vascular periférica; alergia al contraste, enfermedad trahepática marcada, insuficiencia pulmonar, infección activa, embarazo. Shunt hepato-pulmonar > 15%.	Imposibilidad de corregir fugas a arterias extrahepáticas y a pulmon. Estimación de dosis recibida por pulmones > 30 Gy en una sola dosis o > 50 Gy si se administran varias sesiones de microesferas. Enfermedad trahepática significativa.	No se consideraron criterios de exclusión ni la trombosis portal ni shunts portosistémicos ni la invasión vascular ni diseminación extrahepática limitada (que no pone más en riesgo la esperanza de vida que el propio tumor).	
Tumor primario.	CHC	CHC	CHC	CHC
Cirrosis.	Sí: n=82 (76%) No: n=18 (24%)	Sí: n=43 (100%) No: n=41 (28%)	Sí: n=59 (72%) No: n=41 (28%)	

Autor	Woodall y cols. ¹¹⁴	Kulik y cols. ¹¹⁵	Salem y cols. ¹¹⁶	Lau y cols. ¹¹⁷
Child-Pugh.	Grupo con TVP: A: n=20 B: n=53 C: n=27 Grupo sin TVP: A: n=25 B: n=65 C: n=10 (p=0,005)	Pacientes con cirrosis: 82 A: n=54 B: n=27 C: n=1	A: n=27 (63%) B: n=15 (35%) C: n=1 (2%)	
Trombosis portal.	Sí: n=15 No: n=20	Sí: n=37 (34%; 32% del tronco principal) No: n=71 (66%)	Sí: n=20 (46%) No: n=23 (54%)	
Hipertensión portal.		Población total: Sí: n=58 No: n=50 Grupo con TVP: Sí: n=26 (70%) No: n=11 (30%) Grupo sin TVP: Sí: n=32 (45%) No: n=39 (55%) (p=0,0152)	Sí: n=26 (60%) No: n=17 (40%)	
Clasificación BCLC/OKU-DA.		Población total: OKUDA I: n=63 OKUDA II: n=43 OKUDA III: n=2 Grupo con TVP: OKUDA I: n=17 (46%) OKUDA II: n=18 (49%) OKUDA III: 2 (5%) Grupo sin TVP: OKUDA I: n=46 (65%) OKUDA II: n=25 (35%) OKUDA III: n=0 (0%) (p=0,0401)	Okuda I: n=21 (49%) OKUDA II: n=22 (51%)	
UNOS.				

Autor	Woodall y cols. ¹¹⁴	Kulik y cols. ¹¹⁵	Salem y cols. ¹¹⁶	Lau y cols. ¹¹⁷
Número de tumoraciones en hígado.	NR	NR	Único: n=21 (49%) Multinodular: n=17 (40%)	
Localización en hígado.	NR	NR	Unilobar: n=23 (53%) Bilobar: n=20 (47%)	
% afectación hepática.	Grupo con TVP: < 25%: n=13 26-50%: n=73 51-75%: n=13 Grupo sin TVP: < 25%: n=45 26-50%: n=55 51-75%: n=0 (p=0,01)	Población total: < 50%: n=90 (83%) ≥ 50%: n=18 (17%) Grupo con TVP: < 50%: n=25 (68%) ≥ 50%: n=12 (32%) Grupo sin TVP: < 50%: n=65 (92%) ≥ 50%: n=6 (8%) (p=0,0025)	< 25%: n=29 (67%) 26-50%: n=6 (14%) 51-75%: n=7 (16%) > 75%: n=1 (2%)	
Afectación extrahepática.	Sí: n=13 (12%) No: n=95 (78%)	Sí: n=13 (30%) No: n=30 (70%)	Sí: n=0 No: n=82 (100%)	
Tipo de microesferas.	Vidrio	Vidrio	Vidrio	Resina
N.º sesiones de RE.	Grupo con TVP: 1,5 Grupo sin TVP: 2	Población total: 1: n=73 (68%) 2: n=34 (31%) 3: n=1 (< 1%). Grupo con TVP: 1: n=18 (49%) 2: n=18 (49%) 3: n=1 (3%). Grupo sin TVP: 1: n=55 (77%) 2: n=16 (23%) 3: n=0 (0%). (p=0,0021)	Media de sesiones: 1,7 Mediana: 2. 1: n=17 (40%) 2: n=23 (53%) 3: n=2 (5%) 4: n=0 (0%) 5: n=1 (2%)	Entre 1-5 sesiones. Varias sesiones a 20 pacientes.

Autor	Woodall y cols ¹¹⁴	Kulik y cols ¹¹⁵	Salem y cols ¹¹⁶	Lau y cols ¹¹⁷
Tipo de infusión de las microesferas.	Si era necesario repetir la RE, NR se espaciaron entre 30 a 90 días una sesión de otra.		Segmentario: n=10 Unilobar: n=12 Bilobar: n=21 Tiempo medio entre tratamientos: 34 días entre la 1ª y 2ª sesión, y 204 días entre la 2ª y 3ª.	NR
Cálculo de dosis.	Fórmula (1)	Fórmula (1)	Fórmula (1)	En función del tamaño tumoral.
Actividad administra- da/Dosis (rango).	Dosis mediana de 120 Gy (120-142 Gy). No se redujo la dosis en pacientes con TVP.	- Dosis mediana (rango) en el primer tratamiento: Población total: 131,4 Gy (31-244). Grupo con TVP: 134,4 Gy (38-192). Grupo sin TVP: 129,6 Gy (31-244). (p=0,4764).	Dosis mediana de 138 Gy.	Dosis mediana 3,0 GBq (0,8-5,0 GBq). Si repetición de tratamiento, dosis mediana=3,0GBq (1,0-4,0 GBq).
Ingreso hospitalario (Sí/ No).	NR	NR	No	NR
1.ª línea de tratamiento vs tratamiento de rescate.	1.ª línea: n=35 (100%)	1.ª línea: n=108 (100%)	1.ª línea: n=30 (70%) Rescate: n=13 (30%)	1.ª línea: n=56 Rescate: n=26

Autor	Woodall y cols. ¹¹⁴	Kulik y cols. ¹¹⁵	Salem y cols. ¹¹⁶	Lau y cols. ¹¹⁷
Pruebas de imagen previas a RE.	CT trifásico hepático con cortes de 2,5 mm.		CT helicoidal trifásico o RM con NR contraste de tórax, abdomen y pelvis.	
MAA-Tc99m.			Planar.	Planar.
Otros tratamientos previos a la RE-Y90.	No.		Cirugía previa: n=4 (10%)	
			Sistémico: n=6 (14%)	
			Regional: n=5 (12%)	
			Ambos: n=2 (5%)	
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.			QT por afectación extrahepática: n=3.	
Intervención 1.	RE-Y90	RE-Y90	RE-Y90	RE-Y90
Limitaciones.	Pequeño tamaño muestral por lo que carece de potencia estadística para establecer conclusiones respecto a la supervivencia.	El diagnóstico de cirrosis se basó en criterios radiológicos y no anatomopatológicos por lo que es posible que haya habido errores de clasificación de los pacientes.		
	Hoy día, para estos pacientes con TVP no se pautaría solo monoterapia con RE.	Es posible que parte o la totalidad de los pacientes de uno de los centros estén recogidos y analizados en otros artículos, pero no es posible separarlos de manera que se ha decidido incluir este estudio.		
	Sesgo de selección: son pacientes claramente seleccionados.			
	Los pacientes con TVP tienen enfermedad más avanzada que los que no tenían trombosis por lo que los resultados son peores con independencia de la terapia que se hubiera empleado.			
Observaciones.		En este estudio, la incidencia de TVP ha sido del 34%, similar a la descrita en la literatura en pacientes con CHC.		

Tabla 15.b (cont. 3). Extracción de datos de la RE-Y90 en CHC. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Woodall y cols. ¹¹⁴ 2009	Kulik y cols. ¹¹⁵ 2008	Salem y cols. ¹¹⁶ 2005	Lau y cols. ¹¹⁷ 2001
EFECTIVIDAD.				
N.	35	108	43	82
Criterios de respuesta.	No se evalúa.	WHO y EASL	WHO y EASL	No se estudia respuesta tumoral.
Respuesta objetiva.		Según EASL: 70%	20 (47%), según criterios WHO. 34 (79%) según criterios EASL.	
RC.		N=0		
RP.		Según WHO: n=46 (42,2%)	Según WHO: 47% de pacientes y 51% de las lesiones	
EE.		Según WHO: n=37 (34,7%)		
PE.		Según WHO: n=25 (23,1%)		
No evaluable.		N=0		
Pruebas para el seguimiento.	CT tórax trifásico, abdomen y pelvis a las 4 semanas y cada 3 meses.	CT al mes y cada 3 meses después del tratamiento.	Seguimiento a las 2 y 4 semanas, al mes y cada 3 meses.	
Técnica imagen utilizada para medir respuesta.	Y cada 3 meses.	Clínica y tests de laboratorio cada 4 semanas. Test de función hepática cada 30-60 días.	CT o RM, analítica y revisión clínica para identificar y registrar posibles efectos adversos.	
Tiempo de seguimiento (rango).	Mediana de 12,8 meses.	Tiempo límite para analizar seguridad y toxicidad, 6 meses (180 días).	6 meses.	NR.
Cambio a otro estadio tumoral.	NR	NR	NR	NR

Autor, año de publicación	Woodall y cols. ¹¹⁴ 2009	Kulik y cols. ¹¹⁵ 2008	Salem y cols. ¹¹⁶ 2005	Lau y cols. ¹¹⁷ 2001
Supervivencia global.	<p>Grupo con TVP: Mediana de 3,2 meses.</p> <p>Grupo sin TVP: Mediana de 13,9 meses.</p> <p>(p=0,01).</p> <p>Factores que influyen en la supervivencia (análisis multivariante):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de TVP: RR=0,48 (IC 95%=0,26-0,81; p=0,0056). - > 25% afectación: RR=3,78 (IC 95%=1,58-11,96; p=0,0001). - Cirrosis alcohólica: RR=94,28 (IC 95%=10,65-1.102,06; p=0,0003). - Cirrosis por hepatitis C: RR=88,83 (IC 95%=8,99-1.260,48; p=0,0005). <p>Ni la clase Child-Pugh ni el ECOG parece que influyeron en la supervivencia.</p>	<p>Mediana de supervivencia (IC 95%):</p> <p>No TVP: 467 días (15,6 meses) (322-629)</p> <p>Si TVP en una rama: 304 días (217-481)</p> <p>Si TVP en tronco principal: 133,5 días (88-225) (p=0,0052).</p> <p>Mayor supervivencia en pacientes sin TVP ni cirrosis: 813 días (27,1 meses) (394-1.027) (p=0,0270).</p>	<p>Supervivencia significativamente diferente según el riesgo inicial del paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - si Okuda I: 24,4 meses, si Okuda II: 12,5 meses (p< 0,0001). - si Child-Pugh A: 22,7 meses; Si Child-Pugh B/C: 13,6 meses (p=0,0061). - si ECOG 0: 24 meses, si ECOG 1-2: 12,2 meses (p< 0,0001). <p>Menor supervivencia y menor respuesta tumoral si ascitis, carga tumoral > 25%, trombo-sis portal en tronco principal, AFP > 400ng/mL, enfermedad infiltrativa.</p>	<p>Supervivencia > 1 año: 31 pacientes. Supervivencia media: 21 meses (12,9-54,1 meses).</p> <p>Supervivencia < 1 año: 51 pacientes.</p> <p>Supervivencia media de 4,5 meses (1,4-11,4 meses).</p> <p>Principal causa de muerte: fallo hepático por progresión intra-hepática de la enfermedad.</p> <p>No diferencias entre los dos grupos de pacientes aunque la supervivencia sea diferente. Similar probabilidad de alcanzar supervivencia prolongada tanto si la RE se administra como primera opción terapéutica como si es para tratar recurrencia tumoral.</p>
Tiempo hasta la progresión.	NR	NR	NR	NR
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR	NR
Calidad de vida.	NR	NR	NR	NR
SEGURIDAD.				

Autor, año de publicación	Woodall y cols. ¹¹⁴ 2009	Kulik y cols. ¹¹⁵ 2008	Salem y cols. ¹¹⁶ 2005	Lau y cols. ¹¹⁷ 2001
N.				
Criterio.	CTCAE v 3.0. Grupo sin TVP: en total 5 pacientes (25%). Grupo con TVP: en total 5 pacientes (33%).	SWOG (Southwest Oncology Group)	Oncology CTCAE v 2.0.	No estudian toxicidad.
Eventos adversos leves.	Grupo sin TVP: Incremento bilirrubina: 1 Ascitis: 1 Reingreso: 1 Grupo con TVP: Insuficiencia renal: 1 Reingreso: 4	Dolor abdominal: 10 (9%)	NR	
Eventos adversos severos.	Grupo con TVP: Ulceración gastrointestinal con sangrado: 1 Diseción aórtica como complicación en la colocación del catéter: 1	Colecistitis post-radiación: 1 Peritonitis bacteriana: 1 Síndrome hepatorenal: 1 Derrame pleural grado 3: 1 (en 1 paciente que no tenía TVP). Ningún caso de neumonitis post-radiación. No eventos pulmonares de grado 4. Ningún caso de gastritis post-radiación.	Linfopenia moderada: n=14 Linfopenia severa: n= 8 Incremento bilirrubina: n=6. Incremento transaminasas: n=2 Incremento FA: n=0 Ascitis: n=3 Fatiga: n=1 Ulceraciones gastrointestinales: n=0 Neumonitis: n=0 Fiebre: n=0 Dolor abdominal: n=0	
		En pacientes con cirrosis (N=82): - Elevación de bilirrubina: 33 (40%) - Ascitis: 15 (18%) - Encefalopatía hepática: 3 (4%)		
		En pacientes sin cirrosis (N=26): - Elevación de bilirrubina: 1 (4%) - Ascitis: 1 (4%) - Encefalopatía hepática: 0 (0%)		

Autor, año de publicación	Woodall y cols. ¹¹⁴ 2009	Kulik y cols. ¹¹⁵ 2008	Salem y cols. ¹¹⁶ 2005	Lau y cols. ¹¹⁷ 2001
Mortalidad global.	NR	NR	NR	78 fallecidos: 51 antes del primer año y 27 en los que sobrevivieron más de un año (sólo 4 personas vivas en el momento del análisis). La causa más frecuente de muerte fue el fallo hepático por progresión de la enfermedad. 8 pacientes fallecieron por metástasis pulmonares. 5, por metástasis óseas.
Mortalidad relacionada con la RE.	Ningún fallecimiento asociado a la RE.	1 paciente falleció durante los primeros 30 días de seguimiento por causa relacionada con la RE.	Ningún fallecimiento asociado a la RE.	NR
COMENTARIOS.	No diferencias en la morbilidad entre ambos grupos.	La supervivencia depende de la localización de la TVP y de si tenían o no cirrosis, aunque la supervivencia en los que tienen TVP es baja, con independencia de si tienen o no cirrosis. El paciente fallecido en los primeros 30 días había sido tratado un año antes con RE en arteria hepática derecha; falleció por progresión rápida de la enfermedad y aparición de nuevos tumores. La mayor tasa de eventos adversos se dio en pacientes con trombosis portal y cirrosis.	La RE es una buena opción para los pacientes que desarrollan recurrencia intrahepática después de resección de CHC. La RE es efectiva independiente del tamaño tumoral y, por tanto, también es útil en tumores de gran tamaño.	NR

Tabla 16.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos

Autor	Golfieri y cols ¹²¹	Kennedy y cols ¹²²	Saxena y cols ¹²³
Año de publicación.	2015	2015	2015
País.	Italia	EEUU	Australia
Centros.	Un centro	11 centros	Un centro
Diseño del estudio.	Cohorte prospectiva de pacientes consecutivos.	Estudio MORE (Metastatic colorectal cancer liver metastases Outcomes after RadioEmbolization). Pacientes consecutivos. Identificador en clinicaltrials.gov: NCT01815879.	Prospectivo.
Periodo de estudio.	Julio de 2005 a octubre de 2011.	Julio de 2002 a diciembre de 2011.	Diciembre de 2005 a julio de 2013.
Fuente de financiación.	Uno de los autores tenía relación con Sirtex Medical Ltd, que además, financió el análisis de datos y la publicación del estudio.	Estudio financiado por Sirtex Medical Ltd. Algunos autores recibieron fondos o eran consultores de Sirtex Medical Ltd.	
Objetivo.	Estudiar la respuesta tumoral, seguridad y supervivencia del tratamiento con RE de mts hepáticas a QT.	Estudiar la seguridad y supervivencia global en pacientes con metástasis de CCR avanzado tratados con RE.	Estudiar la seguridad y supervivencia global de la RE en pacientes con metástasis de CCR refractarias a QT. Estudiar los factores pronósticos de supervivencia.
N.	52	606	302
Edad media (años) (rango o ±DE).	62,7 (42,0-82,0)	61,5 ± 12,7 (rango: 20,8-91,9)	63,7 ± 11,0
Sexo (H/M) (%).	40/12 (76,9%/23,1%)	373/233 (61,6%/38,4%)	195/107 (65%/35%)
Estado funcional (ECOG, WHO).	ECOG 0: n=31 (88,6%) ECOG 1: n=4 (11,%) Desconocido: n=17	ECOG 0: n=168 (65,4%) ECOG 1: n=72 (28,0%) ECOG 2: n=14 (5,4%) ECOG 3: n=3 (1,2%)	ECOG 0: n=250 ECOG 1: n=39 ECOG 2: n=7 ECOG 3: n=2

Autor	Golfieri y cols ²¹	Kennedy y cols ²²	Saxena y cols ¹²³
Criterios de inclusión.	ECOG < 2, funciones hepática y renal normales y hematología normal.	Pacientes con metástasis hepáticas de CCR avanzado no candidatos a cirugía, ni ablación ni terapia sistémica que hubieran progresado o se hubieran hecho intolerantes a al menos una línea de QT sistémica.	Pacientes de 18-85 años, con metástasis de CCR, refractarios al menos a una línea de QT, ECOG 0-2, adecuada función renal y hepática, que pudieran someterse a angiografía.
Criterios de exclusión.	Enfermedad hepática significativa (ascitis, TVP o trombosis arterial), irradiación hepática previa, marcada diseminación extrahepática, embarazo, lactancia o imposibilidad de tomar anticonceptivos.		
Tumor primario.	CCR	CCR	CCR
Trombosis portal.	Sí: n=1 (1,9%)		
Número de tumoraciones en hígado.	1 lesión: n=3 (5,8%) 2-5 lesiones: n=19 (36,6%) > 5: n=30 (57,7%)		
Localización en hígado.	Unilobar: n=23 (44,2%) Bilobar: n=29 (55,8%)		Unilobar: n=41 Bilobar: n=261
% afectación hepática.	< 25%: n=38 (77,6%) ≥ 25%: n=11 (22,4%) Desconocido: n=2	< 25%: n=388 (69,5%) 25-50%: n=148 (26,5%) > 50%: n=22 (3,9%)	0-25%: n=163 26-50%: n=97 51-75%: n=26
Afectación extrahepática.	Sí: n=12 (23,1%) No: n=40 (76,9%)	Sí: n=213 (35,1%) No: n=393 (64,9%)	Sí: n=124 No: n=178
Tratamiento.	RE-Y90	RE-Y90	RE-Y90
Tipo de microesferas.	Resina	Resina	Resina
N.º sesiones de RE.		Mediana (IRQ): 2 (1,0) 1 sesión: n=301 2 sesiones: n=264 3 sesiones: n=29 4 sesiones: n=10 5 sesiones: n=2	

Autor	Golfieri y cols ¹²¹	Kennedy y cols ¹²²	Saxena y cols ¹²³
Tipo de infusión de las microesferas.	Infusión intra-arterial selectiva o subselectiva.	Si bilobar, las sesiones se distancian con 10 semanas.	
	Si bilobar, primero el lóbulo más afectado y a los 3 meses el contralateral.	Lóbulo derecho: n=168 (27,7%) Lóbulo izquierdo: n=33 (5,4%)	
		Hígado entero, en 1 sesión: n=179 (29,5%)	
		Hígado entero, secuencial: n=218 (36,0%)	
		Segmentaria n=5 (0,8%)	
Cálculo de dosis.	Área de superficie corporal.	Área de superficie corporal.	Área de superficie corporal.
Actividad administrada/Dosis (rango o IQR).	Actividad mediana: 1,7 GBq (IQR: 0,4).	Actividad mediana: 1,7 GBq (0,11-2,29) en el primer tratamiento.	Actividad mediana: 1,73 ± 0,44 GBq (rango: 0,44-2,55) en el primer tratamiento.
		Actividad mediana de 1,46 (0,11-5,51) GBq en el total de tratamientos.	mienta.
Ingreso hospitalario.	Rescate.	No: n=593 (97,8%) pacientes.	Sí, en el 100%, por protocolo.
Intención terapéutica.	Rescate.	1ª línea: n=35	Rescate.
		Rescate:	
		Tras QT sistémica, se administró RE como 2ª línea (tras una 1ª línea de QT) en 206 (35,3%) pacientes,	
		Como 3ª línea en 184 (31,6%) y como ≥ 4 líneas en 158 (27,1%) pacientes.	
	No se sabe: n=23		
Pruebas de imagen previas a RE.	PET/CT (CT multifásico)		CT
^{99m}Tc-MAA.	4-5 mCi de ^{99m} Tc-MAA, SPECT-CT		Gammagrafía planar.

Autor	Golfieri y cols ²¹	Kennedy y cols ²²	Saxena y cols ²³
Otros tratamientos previos.	Embolización profiláctica de las arterias gastroduodenal y gástrica derecha en los casos necesarios.	QT sistémica: mediana de 2 (rango, 0-6): FOLFIRI o FOLFIRI con o sin bevacizumab (1ª o 2ª línea) y un inhibidor de EGFR (3ª línea). No: n=35 (6,0%) Se desconoce: n=23 (3,8%)	Embolización profiláctica de las arterias en 147 (49%) pacientes.
	Resección: Sí: n=34 (46,2%) No: n=27 (51,9%) No se sabe: n=1	FOLFOX o FOLFIRI con o sin bevacizumab (1ª o 2ª línea) y un inhibidor de EGFR (3ª línea). No: n=35 (6,0%) Se desconoce: n=23 (3,8%)	Resección: n=82 (27%) TACE/TAC: n=2 (1%) RFA: n=12 (4%) QT sistémica:
	QT adyuvante: n=10 (19,2%)	Otros:	1 línea: n=159 (53%) 2 líneas: n=91 (30%) ≥ 3 líneas: n=52 (17%) QT coadyuvante: n=13
	QT: 1 línea: n=2 (5,1%) 2 líneas: 19 (48,7%) ≥ 3 líneas: n=18 (46,2%) No se sabe: n=13	- Resección y/o ablación: n=168 (27,7%) - HAI, TACE, TAE: n=37 (6,1%) - RT: n=7 (1,2%) - RT externa estereotáctica: n=4 (0,7%)	
	HAC: n=1 (1,9%)		
Tratamientos posteriores a la RE.	QT en 9 pacientes por progresión extrahepática.		
Limitaciones.	Muestra pequeña. Falta de grupo control.		Se desconoce el tipo de QT utilizada previa y posterior a la RE y su duración. Se desconoce la localización de las metástasis extrahepáticas previas a y tras la RE.

Tabla 16.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Golfieri y cols ¹²¹ 2015	Kennedy y cols ¹²² 2015	Saxena y cols ¹²³ 2015
EFFECTIVIDAD.			
N.	-	-	302
Criterios de respuesta.	Criterios Choi		RECIST
Respuesta objetiva (RC+RP).			
Control de la enfermedad (RC+RP+EE).	- a los 3 meses: 23 (59%) de 39 pacientes - a los 6 meses: 6 (28,6%) de 21 pacientes - a los 9-12 meses: 4 pacientes.		
RC.	0		2 (1%)
RP.	14		111 (37%)
EE.	9		96 (32%)
PE.			84 (28%)
	En las lesiones blanco: n=16 (41,0%) de 39 a los 3 meses, 15 (71,4%) de 21 a los 6 meses. Nuevas lesiones hepáticas: n=23 (88,5%) de 26 pacientes a los 3 meses y en 13 (86,7%) de 15 pacientes a los 6 meses. Lesiones extrahepáticas: se incrementó el número de pacientes: n=20 (38,5%) de 52 pacientes al mes y 19 de 51 pacientes (37,2%) a los 3 meses.		
Respuesta no evaluable.	N=13		
Pruebas para el seguimiento.	CT helicoidal, al mes, 3, 6 y 9-12 meses. Técnicas de imagen utilizadas para evaluar la respuesta.		CT y examen físico, al mes y cada 3 meses.

Autor, año de publicación	Golfieri y cols ¹²¹ 2015	Kennedy y cols ¹²² 2015	Saxena y cols ¹²³ 2015
Tiempo de seguimiento (rango).	7,0 meses (1,3-7,2,3 meses)	8,6 (rango: 0,1-7,7) meses	7,2 (rango: 0,2-7,2,8) meses
MMTT pre-RE.	CA-19,9 CEA		
MMTT post-RE.	Cambios medianos CA 19-9: - al mes: n=32; 2,0 ng/ml - a los 3 meses: n=21; 39,0 ng/ml - a los 6 meses: n=18; 46,5 ng/ml CEA: - al mes: n=31; 0,0 ng/ml - a los 3 meses: n=21; 10,8 ng/ml - a los 6 meses: n=19; 68,8 ng/ml		
Cambio a otro estadio tumoral.	En 3 (6%) pacientes cambió a un estadio inferior: - a 2 pacientes se les hizo resección - a 1 paciente, RFA.		
Supervivencia global.	Mediana de 11,0 meses (IC 95%: 8,0-14,0 meses) Factores de buen pronóstico: - respondedores vs progresión (P=0,001) - número de lesiones ≤ 5 vs > 5 (19,0 vs 8,0 meses; P=0,004) - carga tumoral < 25% vs ≥ 25% (12,0 vs 5,0 meses; P=0,021) - afectación no bilobar vs bilobar (15,0 vs 10,0 meses; P=0,016)	Mediana de 9,6 meses (IC 95%: 9,0-11,1). - Si RE como 2ª línea de tratamiento tras una de QT: n=206, supervivencia mediana de 13,0 (IC 95%: 10,5-14,6). - Si RE como 3ª línea de tratamiento tras dos de QT: n=184, supervivencia mediana de 9,0 (IC 95%: 7,8-11,0). - Si RE como 4ª línea de tratamiento tras tres de QT: n=158, supervivencia mediana de 8,1 (IC 95%: 6,4-9,3).	Mediana de 10,5 meses. Supervivencia de: 66% a los 6 meses 42% a los 12 meses 29% a los 18 meses 21% a los 24 meses 17% a los 30 meses 13% a los 36 meses 7% a los 60 meses

Autor, año de publicación	Golfieri y cols ²¹ 2015	Kennedy y cols ²² 2015	Saxena y cols ²³ 2015
	<p>- no metástasis extrahepáticas (12,0 vs 5,0 meses; P=0,045)</p>	<p>Factores relacionados con la supervivencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ECOG 0 (HR: 1,35; IC 95%: 1,09-1,67; P=0,005). - carga tumoral (HR: 3,36; IC 95%: 1,76-6,39; P< 0,001). - metástasis extrahepáticas (HR: 1,51; IC 95%: 1,22-1,86; P< 0,001). - número de líneas previas de QT (HR: 1,10; IC 95%: 1,01-1,91; P=0,29). - posibles candidatos a repetir RE en > 90 días (HR: 2,4; IC 95%: 1,74-3,31; P< 0,001) (en análisis univariante). - los que recibieron más de tres RE (HR: 0,84; IC 95%: 0,75-0,95; P< 0,006) (en análisis univariante). 	<p>Factores relacionados con la supervivencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pobre respuesta radiológica (HR: 4,0; IC 95%: 3,20-4,96; p< 0,001). - carga tumoral (HR: 1,30; IC 95%: 1,02-1,66; p=0,038). - hemoglobina baja antes de la cirugía (HR: 1,39; IC 95%: 1,03-1,86; p=0,030). - número de líneas previas de QT (HR: 1,28; IC 95%: 1,05-1,56; p=0,016).
Tiempo hasta la progresión.	NR	NR	NR
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR
Calidad de vida.	No se determinó.	No se determinó.	NR
SEGURIDAD.			
N.			
Criterio.	CTCAE v3.0	CTCAE v3.0	NR
% leves.	En el 100% en las primeras 24 horas. Todos fueron transitorios y se resolvieron con tratamiento médico.	En el 100% en las primeras 24 horas. Todos los EA aparecieron en la primera semana. Todos fueron transitorios y se resolvieron con tratamiento médico. 95% leves.	En 115 (38%) pacientes se produjeron EA.
Fiebre: n=12 (23%)	Dolor abdominal: n=9 (17%)	Fatiga: n=228 (37,6%) Fiebre: n=43 (7,1%)	Fatiga: n=50 (17%) Anorexia: n=24 (8%)

Autor, año de publicación	Golfieri y cols ²¹ 2015	Kennedy y cols ¹²² 2015	Saxena y cols ¹²³ 2015
	Astenia: n=3 (6%) Gastritis post-radiación (grado 2): n=1 (2%) REILD (grado 1): n=1 (2%)	Pérdida de peso: n=11 (1,8%) Anorexia: n=41 (6,8%) Dolor abdominal: n=200 (33%) Náuseas: n=159 (26,2%) Vómitos: n=55 (9,1%) Diarrea: n=9 (1,5%) Estreñimiento: n=18 (2,9%) Dispepsia: n=20 (3,3%) Úlcera gastrointestinal: n=10 (1,7%) Gastritis: n=3 (0,5%) REILD: n=2 (0,3%) Colecistitis: n=5 (0,8%) Fallo hepático: n=2 (0,3%) Hiperbilirrubinemia: n=61 (10,1%) Ascitis: n=11 (1,8%)	Dolor abdominal: n=54 (18%) Náuseas/vómitos: n=79 (26%) Disnea: n=21 (7%) Gastritis: n=4 (1%) Úlcera gastrointestinal: n=1 (0%) Neumonitis post-radiación: n=1 (0%) Complicaciones biliares: n=0 Ascitis: n=9 (3%) Derrame pleural: n=8 (3%)
% severos.	Úlcera gastrointestinal (grado 3): n=1 (2%) Fatiga: n=33 (5,5%) Fiebre: n=2 (31%) Pérdida de peso: n=0 Anorexia: n=5 (0,8%) Dolor abdominal: n=37 (6,1%) Náuseas: n=8 (1,3%) Vómitos: n=9 (1,5%) Diarrea: n=0 Estreñimiento: n=0 Dispepsia: n=20 (3,3%) Úlcera gastrointestinal: n=10 (1,7%) Gastritis: n=3 (0,5%) REILD: n=3 (0,5%) Colecistitis: n=2 (0,3%) Fallo hepático: n=2 (0,3%) Hiperbilirrubinemia: n=31 (5,1%) Ascitis: n=17 (2,8%)	Embolismo pulmonar: n=2 REILD: n=1	

Autor, año de publicación	Golfieri y cols ²¹ 2015	Kennedy y cols ²² 2015	Saxena y cols ²³ 2015
Mortalidad global.	38 (74,1%) fallecidos.	503 fallecidos N=12 (2,0%) a los 30 días. N=37 (6,1%) a los 60 días N=85 (14%) a los 90 días.	216 (72%) 5 (2%) fallecieron en los primeros 30 días: 2 por embolismo pulmonar, 2 por progresión y 1 por REILD.
Mortalidad relacionada con la RE.	NR		
COMENTARIOS.		Incluso en pacientes previamente tratados con varias líneas de QT, la RE puede ser una opción terapéutica válida.	

Tabla 16.a (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos

Autor	Sofocleus y cols¹²⁴	Lewandowski y cols¹²⁵	Chua y cols¹²⁶	Cosimelli y cols¹²⁷
Año de publicación.	2014	2014	2011	2010
País.	EEUU	USA	Australia	Italia
Centros.	Un centro (hospital terciario)	Un centro	Un centro (hospital terciario)	Multicéntrico (4 centros)
Diseño del estudio.	Cohorte prospectiva. Estudio de fase I, de escalada de dosis.	Estudio prospectivo.	Cohorte prospectiva de pacientes consecutivos.	Ensayo clínico fase II, prospectivo.
Periodo de estudio.	Septiembre de 2009 a julio de 2011.	Noviembre de 2001 a enero de 2013.	Marzo-2006 a mayo-2009.	Mayo-2005 a agosto-2007.
Fuente de financiación.	Dos autores recibieron respaldo para la investigación (uno, salario; otro es consejero) de Sirtex Medical Inc. Los demás autores declararon no tener conflictos de interés. Sirtex Medical Inc. no ha participado en el análisis ni interpretación de resultados.	No hubo financiación. 4 autores eran consejeros de BTG. No existen conflictos de interés.	NR. Los autores declararon no tener conflictos de interés.	Las microesferas fueron aportadas por Sirtex Medical Limited.
% pacientes perdidos.	1 paciente se perdió en el seguimiento y 1 tenía alto riesgo de recibir una segunda sesión.			Se perdieron 2 pacientes (4%).
Tipo de análisis.	Análisis por intención de tratar.			Análisis por intención de tratar.
Objetivo.	Estudiar la seguridad y tolerancia de la RE en pacientes con mts de CCR no operables tras al menos una línea de QT sistémica y HAC. Valorar respuesta tumoral a la RE.	Analizar la seguridad de la RE y las variables pretratamiento que afecten a la supervivencia en pacientes con mts hepáticas de CCR no resecables. CCR no resecables.	Estudiar la RE en pacientes operables sola o administrada junto a QT sistémica como terapia de rescate en casos quimiorrefractarios.	Estudiar la eficacia de una sola sesión de RE en pacientes con mts de CCR no resecables y re-frac- tarios a QT, así como la tolerancia a este tratamiento.

Autor	Sofocleus y cols ¹²⁴	Lewandowski y cols ¹²⁵	Chua y cols ¹²⁶	Cosimelli y cols ¹²⁷
N.	19	214	140	50
Edad media (años) (rango).	54 años (28-73)	< 65 años: 131 (61%) > 65 años: 83 (39%)	64 años (37-85)	64 años (mediana: 67) (34-85)
Sexo (H/M) (%).	8/11 (43%/57%)	127/87 (60%/40%)	88/52 (63%/37%)	37/13 (74%/26%)
Estado funcional (ECOG, WHO).		ECOG 0: n=130 (61%) ECOG 1: n=73 (34%) ECOG 2: n=11 (5%)	ECOG 0: n=115 ECOG 1: n=19 ECOG 2: n=4 ECOG 3: n=2	ECOG 0: n=35 ECOG 1: n=14 ECOG 2: n=0 ECOG 3: n=1
Criterios de inclusión.	Pacientes de ≥ 18 años con mts hepáticas de CCR, ECOG=0-1, esperanza de vida > 3 meses no candidatos a cirugía ni a RFA, que hubieran recibido al menos una línea de QT sistémica y HAC previas. Funciones renal, hepática y hematológica normales. Se interrumpió QT 2-4 semanas antes de la RE.	Pacientes con mts hepáticas de CCR refractarias a otros tratamientos, con progresión de la enfermedad confirmada por imagen, ECOG ≤ 2 , en los que sea posible realizar angiografía y cateterismo visceral selectivo y no candidatos a otros tratamientos.	Pacientes de 18-85 años con mts de CCR no candidatos a cirugía con o sin QT previa. Funciones renal, hepática y hematológica normales.	Pacientes de 18-75 años con mts de CCR no candidatos a cirugía y tras fracaso de QT sistémica estándar (incluyendo FOLFOX y FOLFIRI). Funciones renal, hepática y hematológica normales.
Criterios de exclusión.	RT externa previa sobre el hígado, Child-Pugh clase B o C, HTP con varices gastroesofágicas, ascitis o fallo hepático, que puedan ser sometidos a angiografía o embolización arterial profiláctica o si shunt pulmonar $> 20\%$.	Afectación extrahepática marcada, < 3 meses de esperanza de vida, si no es posible corregir anomalías arteriales, dosis estimada sobre pulmones > 30 Gy en una sola sesión, QT o RT concurrentes.	Trombosis portal, ascitis, shunt hepato-pulmonar $> 20\%$. Embarazo; recurrencia local, enfermedad inflamatoria intestinal, HAC o RT externa previas.	

Autor	Sofocleus y cols ¹²⁴	Lewandowski y cols ¹²⁵	Chua y cols ¹²⁶	Cosimelli y cols ¹²⁷
Tumor primario.	CCR	Mts de CCR	Carcinoma de colon: n=112 (80%) Carcinoma de recto: n=28 (20%)	Adenocarcinoma de colon: n=41 (82%) De recto: n=9 (18%)
Cirrosis .			No	No
Trombosis portal.				No
Número de tumores en hígado.		Solitario: n=21 (10%) Multifocal: n=193 (90%)		
Localización en hígado.		Unilobar: n=37 (17%) Bilobar: n=177 (83%)	Unilobar: n=14 (10%) Bilobar: n=126 (90%)	Unilobar: n=15 (30%) Bilobar: n=35 (70%)
% afectación hepática.			- 0-25%: n=78 (55%) - 26-50%: n=50 (36%) - > 51-75%: n=12 (9%)	- 25-50%: n=30 (60%) - < 25%: n=20 (40%)
Afectación extrahepática.	Sí: n=13 (68%) No: n=6	Sí: n=90 (42%) No: n=124 (58%)	Sí, en 51 (36%) pacientes.	Sí, pero limitada (≤ 3 nódulos de > 3 mm en CT).
Tratamiento.	RE-Y90.	RE-Y90	RE-Y90.	RE-Y90.
Tipo de microesferas.	Resina	Vidrio	Resina	Resina
N.º sesiones de RE.	Si bilobar, primero, el más afectado y a las 4-6 semanas el otro. (1-3 por paciente) Si afectación generalizada, una única sesión en todo el hígado. En total, 24 sesiones.	Media: 1,8 (1-3 por paciente) Total 381 sesiones. Si bilobar, sesiones separadas 1-2 meses.	1 sesión: n=133 (95%) 2 sesiones: n=6 (4%) 1 (3%), 4.	Una única sesión de RE, salvo en 1 paciente en el que la RE se repitió al mes, en otro, a los 5 meses y en un tercero a los 10 meses.
Tipo de infusión de las microesferas.	Se coloca microcatéter en la rama de la arteria hepática del lóbulo a tratar.		A través de arteria femoral o de la braquial, se cateterizó la arteria hepática.	A través de arteria femoral, se cateterizó la arteria hepática. Guía fluoroscópica.
Cálculo de dosis.	Área de superficie corporal.	Fórmula (1)	Área de superficie corporal.	Área de superficie corporal.

Autor	Sofocleus y cols ¹²⁴	Lewandowski y cols ¹²⁵	Chua y cols ¹²⁶	Cosimelli y cols ¹²⁷
Dosis administrada/Actividad media (rango).	1,19 GBq Actividad mediana: 1,19 GBq (IRQ: 0,35-1,97). Dependiendo de shunt: Si 10-15%, reducción del 20%, Si 15-20%, reducción del 40%. Dosis administrada: - 70% de la calculada: n=3. - 85%: n=3. - 100%: n= 13.	2,35 GBq Actividad mediana: 2,35 GBq (0,6-10 GBq). Dosis mediana: 122 Gy (83-157) en hígado. Dosis mediana: 4,5 Gy (0,1-29,8) en pulmón.	1,8 GBq Actividad mediana: 1,8 GBq (rango: 0,4-2,6).	1,7 GBq Actividad mediana: 1,7 GBq (0,9-2,2).
Ingreso hospitalario.	NR	No, en el 100%.	Ingreso la primera noche.	Ingreso durante 1 o 2 días.
Intención terapéutica.	Rescate: 19 (100%) había recibido QT previa.	1.ª línea: n=5 Rescate: n=209	1.ª línea: 8 (6%). Rescate: 132 (94%) había recibido QT previa: - 72 (51%) habían fracasado a QT de primera línea - 36 (26%) habían fracasado a QT de segunda línea - 24 (17%) habían fracasado a tres o más líneas de QT.	Rescate. 100% había recibido 3 líneas de tratamiento. - 76%, 4 o más.
Pruebas de imagen previas a RE.	CT triple fase, con contraste. PET-CT con FDG (en 14 pacientes).	CT.	CT.	CT.
MAA-Tc99m.	Gammagrafía planar y SPECT-CT.	Gammagrafía planar.	Gammagrafía planar.	Gammagrafía planar.

Autor	Sofocleus y cols ¹²⁴	Lewandowski y cols ¹²⁵	Chua y cols ¹²⁶	Cosimelli y cols ¹²⁷
<p>Otros tratamientos previos.</p>	<p>Embolización profiláctica de las arterias en los casos necesarios (n=9 (48%)). Resección: n=9 (48%) HAC: n=19 (100%). QT sistémica previa: n=19 (100%). Todos, al menos dos líneas de tratamiento.</p>	<p>Embolización profiláctica de las arterias en los casos necesarios (< 10%). QT: ≤ 2 citotóxicos: 48% 3 citotóxicos: 52% Ttos biológicos: Sí: 76% No: 24% Terapias locales: Sí: 48 (22%) No: 166 (78%) Cirugía: n=20 (9%) TACE: n=4 (2%) RFA: n=16 (7%) Otros: n=8 (4%)</p>	<p>Resección: n=38 (27%) Ablación: n=8 (6%). QT previa: n=132 (94%).</p>	<p>Embolización previa de arteria gastroduodenal y gástrica derecha en el 94% de pacientes. - Resección hepática: n=12 (24%) y extra-hepática: n=11 (22%). - QT: 3 líneas: n=12 (24%) 4 líneas: n=25 (50%) 5 líneas: n=13 (26%) Bevacizumab: n=11 (22%) Cetuximab: n=5 (10%).</p>
<p>Tratamientos posteriores a la RE.</p>	<p>- QT: n=17 (89,5%) - HAC: n=9 (53%)</p>			
<p>Limitaciones.</p>	<p>Muestra muy pequeña. Falta de grupo control.</p>			<p>No se especifica qué quimioterápicos se han utilizado.</p>
<p>Observaciones.</p>	<p>RE es segura y bien tolerada. A pesar de tratarse de una muestra de pacientes que habían recibido altas dosis de tratamiento previo (QT y HAC), se pudo administrar la RE sin reducir dosis y también se administró tratamiento de QT y HAC tras RE sin que el haber sido sometido a RE supusiera un incremento en la toxicidad. En caso de afectación bilobar, recomiendan separar las sesiones 6 semanas para reducir la toxicidad grados 3 y 4.</p>			<p>Efectivo para down-staging, como terapia neoadyuvante puente previa a resección.</p>

Tabla 16.b (cont. 1). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Sofocleus y cols ¹²⁴ 2014	Lewandowski y cols ¹²⁵ 2014	Chua y cols ¹²⁶ 2011	Cosimelli y cols ¹²⁷ 2010
EFFECTIVIDAD.				
N.	19	-	140	46
Criterios de respuesta.	RECIST 1.0	RECIST.	RECIST.	RECIST.
Respuesta (RC+RP).	<p>PERCIST (respuesta=descenso del 30%). Disponible en 14 pacientes.</p> <p>Niveles CEA (respuesta o progresión, si cambios en un 50% respecto al basal).</p> <p>A las 4-8 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PERCIST: 20% (respuesta no significativa, en 27%, y mixta en un 13%). - CEA: 32% descenso significativo (y en 26%, no significativo). <p>A los 3-4 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PERCIST: n=6 (33%) (y respuesta no significativa, en 20%). - CEA: 21% descenso significativo (y en otro 21%, no significativo). 	<p>32%</p> <p>En el subgrupo de 48 pacientes que recibió QT al mismo tiempo o posterior a la RE, la tasa de respuesta fue del 48%. HR=2,9 (IC 95%: 1,3-6,1; p=0,007).</p>	<p>24% (IC 95% 12,2-35,8%; p=0,05)</p>	
RC.	N=0		2 (1%)	1 (2%)
RP.	A los 3-4 meses:		43 (31%)	11 (22%)
	- RECIST: n=1 (5%)			

Autor, año de publicación	Sofocleus y cols ¹²⁴ 2014	Lewandowski y cols ¹²⁵ 2014	Chua y cols ¹²⁶ 2011	Cosimelli y cols ¹²⁷ 2010
EE.	<p>A las 4-8 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RECIST: 53% <p>A los 3-4 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RECIST: n=10 (53%) - PERCIST: n=4 	44 (31%)	12 (24%)	
PE.	<p>A las 4-8 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RECIST: 47% - PERCIST: 40% - CEA: 16% y 26%, incremento significativo y no significativo, respectivamente. <p>A los 3-4 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RECIST: n=8 (42%) - PERCIST: n=9 (47%) - CEA: 32% y 26%, incremento significativo y no significativo, respectivamente. 	51 (37%)	22 (44%)	
Respuesta no evaluable.	N=0		4 (que sí se incluyeron para valorar efectividad).	
Pruebas para el seguimiento.	<p>Examen físico, analítica y CT, RM y FDG-PET-CT a las 2 y 4 semanas, a las 4-8 semanas y a los 3-4 meses.</p>	<p>Seguimiento al mes y cada 3 meses. CT abdominal cada 6 meses.</p>	<p>Examen físico, tests bioquímicos y de función hepática y renal los días 1, 8 y 30 y cada 6 semanas tras RE.</p>	<p>RX tórax día 8 y después CT toraco-abdomino-pélvico cada 6 semanas.</p>

Autor, año de publicación	Sofocleus y cols ¹²⁴ 2014	Lewandowski y cols ¹²⁵ 2014	Chua y cols ¹²⁶ 2011	Cosimelli y cols ¹²⁷ 2010
Tiempo de seguimiento (rango).	Por imagen: 5,3 meses (3,3-11 meses) tras la RE. Clínico: 31,2 meses (19-40,5 meses).	9 meses (1-43 meses)	11 meses (2-29 meses)	-
MMTT pre-RE.	CEA (mediana=119,1 ng/mL)	-	-	-
MMTT post-RE.	CEA.	-	-	-
Tests bioquímicos.	-	-	-	-
Cambio a otro estadio tumoral.	4 pacientes se convirtieron a candidatos a RFA, en un tiempo medio de 11,9 meses (rango, 6,9-21,6 meses).	-	-	2 (4%) pacientes pasaron a ser candidatos a cirugía
Supervivencia global.	14,9 meses (IC 95%: 6,4-25,6).	10,6 meses (IC 95%: 8,5-15,0) desde tratamiento de RE-Y90.	12,6 meses (IC 95%: 7,0-18,3).	-
Supervivencia global.	43,0 meses (IC 95%: 39,0-47,0) desde el diagnóstico del CCR,	42%, a los 2 años 22% y a los 3 años, 20%.	50,4% y a los 2 años, 20%, del 19,6%.	-
Supervivencia global.	34,6 meses (IC 95%: 28,0-42,0) desde el diagnóstico de las mts hepáticas,	En el grupo de 48 pacientes que recibió QT al mismo tiempo o posterior a la RE, la supervivencia fue de 13 meses.	-	-
Supervivencia global.	Supervivencia desde tratamiento de RE-Y90 mayor si ≤ 2 citotóxicos (15,2 vs 7,5 meses; p=0,0001) y mayor también para los que no habían recibido agentes biológicos (18,6 vs 9,4 meses; p=0,0001).	Factores de buen pronóstico: - ≤ 2 citotóxicos (HR=0,67; IC 95%: 0,46-0,98)	-	-

Autor, año de publicación	Sofocleus y cols ¹²⁴ 2014	Lewandowski y cols ¹²⁵ 2014	Chua y cols ¹²⁶ 2011	Cosimelli y cols ¹²⁷ 2010
	- no haber recibido agentes biológicos (HR=0,56; IC 95%: 0,36-0,88)	- ECOG=0 (HR=0,34; IC 95%: 0,22-0,53)	- no mts extrahepáticas (HR=0,58; IC 95%: 0,41-0,83)	
	- albúmina > 3 g/dL (HR=0,51; IC 95%: 0,35-0,76)			
Tiempo hasta la progresión.	Supervivencia libre de progresión (PFS): 2 meses (IC 95%: 1,1-2,9 meses)	NR	NR	3,7 meses (IC 95%: 2,6-4,9)
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	Supervivencia libre de progresión hepática (LPFS): 5,2 meses (IC 95%: 3,3-6,4 meses).	NR	NR	2,8 meses
Calidad de vida.	No se determinó.	No se determinó.	No se determinó.	Cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ C30, EORTC QLQ CR38 y EORTC QLQ LMC-21). Se pasan a 14 pacientes a las 6 semanas: score medio de 8 (escala de 0 a 10). Escala de ansiedad y depresión (HAD) - antes de la RE: score medio para ansiedad =8 y para depresión =9. - a las 6 semanas de seguimiento: reducción significativa de la ansiedad y sin cambios en el score de la depresión.
SEGURIDAD.				
N.				72

Autor, año de publicación	Sofocleus y cols ¹²⁴ 2014	Lewandowski y cols ¹²⁵ 2014	Chua y cols ¹²⁶ 2011	Cosimelli y cols ¹²⁷ 2010
Criterio.	CTCAE v 3.0	CTCAE v 3.0	CTCAE v 3.0	Criterios WHO. Se evalúa cada 3 meses.
Efectos adversos leves.	<p>Grado 1-2: 16 pacientes. Fatiga: n=11 (57%) Dolor abdominal: n=9 (47%) Disnea: n=4 (21%) Fiebre: n=1 (5%) Náuseas: n=5 (26%) Vómitos: n=2 (10%) Pérdida de peso/Anorexia: n=3 (16%) Ascitis: n=2 (10%)</p>	<p>Grados 1-2: Toxicidad Clínica: Fatiga: n=108 (50%) Dolor abdominal: n=55 (26%) Náuseas: n=33 (15%) Vómitos: n=11 (5%) Fiebre: n=11 (5%) Anorexia: n=8 (4%) Diarrea: n=3 (2%) Úlcera gastrointestinal: n=0 (0%) Grados 1-2: Toxicidad Bioquímica: Linfocitopenia: n=119 (56%) ALT: n=214 (100%) AST: n=206 (96%) Albúmina: n=194 (90%) Bilirrubina: n=191 (89%) ALP: n=191 (89%)</p>	<p>Náuseas: n=7 (5%) Vómitos: n=1 (1%) Gastritis: n=3 (2%) Ulceración intestinal: n=1 (1%) Dolor abdominal: n=20 (14%)</p>	<p>21 (42%) pacientes Fiebre: n=7 Dolor abdominal: n=8 Leucocitosis: n=1 Ictericia/náuseas/fatiga: n=1 Úlceras gastrointestinales: n=2</p>
Efectos adversos severos.	<p>Grado 3: 4 pacientes. Dolor abdominal: n=1 (5%) Náuseas: n=1 (5%) Vómitos: n=1 (5%) Ascitis: n=1 (5%) Elevación de bilirrubina: n=2 (10%) Úlcera gastrointestinal: n=1 (5%) (Se resolvió con tratamiento conservador).</p>	<p>Grados 3-4: No toxicidad clínica. Toxicidad bioquímica: Grado 3: Linfocitopenia: n=85 (39%) ALT: n=0 AST: n=8 (4%) Albúmina: n=20 (10%) Bilirrubina: n=23 (11%) ALP: n=18 (8%)</p>	<p>Dolor abdominal: 14% REILD: n=3 (2%) Ulceración intestinal: n=4 (3%) Complicaciones biliares: n=1 (1%)</p>	<p>Fallo hepático: n=1 Fallo renal agudo: n=1</p>

Autor, año de publicación	Sofocleus y cols. ¹²⁴ 2014	Lewandowski y cols. ¹²⁵ 2014	Chua y cols. ¹²⁶ 2011	Cosimelli y cols. ¹²⁷ 2010
<p>Elevación de bilirrubina: n=9 (12,6%); (2 en los primeros 3 meses, 3 en 3-6 meses y 4 después de los 6 meses). Elevación de fosfatasa alcalina: n=6 (8%). Elevación de ALT/AST: n=4 (6%).</p>	<p>Grado 4: Linfocitopenia: n=10 (5%) ALT: n=0 AST: n=0 Albúmina: n=0 Bilirrubina: n=0 ALP: n=5 (3%)</p>			
Mortalidad global.	1 paciente falleció por progresión de la enfermedad en la semana 8	103 (74%)		
Mortalidad relacionada con la RE.	NR	Ningún fallecido relacionado con la RE.	Ningún fallecido relacionado con la RE.	2 (4%) fallecidos posiblemente relacionados con la RE: uno a los 40 días por fallo renal y el otro a los 60 días por fallo hepático).
COMENTARIOS.	<p>Los que recibieron QT junto a RE tenían mejor respuesta al tratamiento: HR=2,9; IC95%: 1,3-6,1; p=0,007). Factores predictores de supervivencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - colon vs recto: 9 vs 7 meses. HR=1,7 (IC 95%: 1,3-6,1; p=0,019). - presencia enf. extrahepática: 11 vs 6 meses. HR=0,6 (IC 95%: 0,4-1,0; p=0,033). - respondedores al tratamiento: 30 vs 6 meses. HR=4,6 (IC 95%: 2,7-7,8; p< 0,001). <p>Se propone administrar QT de forma concomitante o posterior a la RE dado el incremento en la respuesta tumoral y en la supervivencia.</p> <p>Utilizar la RE en una fase precoz de la enfermedad para conseguir que una mayor proporción de pacientes se beneficie del tratamiento y que se les pueda ofrecer la oportunidad de añadir QT radiosensibilizantes para maximizar su efecto. Por el contrario, si se espera a fases más avanzadas, aumentaría la probabilidad de que los pacientes ya no sean candidatos a RE.</p>			

Tabla 16.a (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos

Autor	Mulcahy y cols¹²⁸	Van Hazel y cols¹²⁹	Stubbs y cols¹³⁰	Lewandowski y cols¹³¹	Lim y cols¹³²
Año de publicación.	2009	2009	2006	2005	2005
País.	USA	Australia	Nueva Zelanda	USA	Australia
Centros.	Un centro	Multicéntrico (4 centros)	Un centro	Un centro	Multicéntrico (3 centros).
Diseño del estudio.	Estudio prospectivo, open-label.	Estudio fase I de escala de dosis, abierto.	Pacientes consecutivos.	Estudio fase II.	Estudio prospectivo, con pacientes consecutivos.
Periodo de estudio.	2003 a diciembre-2007.	Septiembre-2001 a octubre-2004.	Enero-1997 a marzo-2003.	Junio-2001 a diciembre-2003.	Enero-2002 a marzo-2004.
Fuente de financiación.	NR. Uno de los autores es consejero de MDS Nor-dion.	Sirtex Medical. Varios autores reconocen una vinculación económica con dicha empresa.	NR	NR	Los autores expresamente mencionaron que no recibieron financiación de SIRTEX.
% pacientes perdidos.	Ninguno	9 pacientes completaron el protocolo de QT, 6 necesitaban reducción de dosis y 2 continuaron sin aumentar la dosis.	Ninguno	8 pacientes no se incluyeron en el análisis porque no se disponía de datos de seguimiento.	1 paciente falleció tras RE por progresión rápida de la enfermedad, y no se incluyó en la valoración de toxicidad ni respuesta tumoral.
Tipo de análisis.	Se incluyeron todos los pacientes.	Se incluyeron todos los pacientes.	Se incluyeron todos los pacientes.	Se analizaron 27 de los 35 que inicialmente se incluyeron en el estudio.	
Objetivo.	Estudiar la seguridad y efectividad de la RE en pacientes con mCCR, no resecables.	Determinar la efectividad de la RE combinado con irinotecan en pacientes con CCR y metástasis hepáticas refractarias a fluorouracilo. El objetivo principal era encontrar la máxima dosis tolerada para irinotecan.	Estudiar la seguridad y efectividad de la RE en pacientes con mCCR no resecables.	Estudiar la seguridad y efectividad de la RE en pacientes con CCR y mts hepáticas no resecables.	Evaluar la seguridad y efectividad de la RE en pacientes con mts de CCR no operables, que habían fracasado al tratamiento con 5-FU.
N.	72	25	100	27	30

Autor	Mulcahy y cols ¹²⁸	Van Hazel y cols ¹²⁹	Stubbs y cols ¹³⁰	Lewandowski y cols ¹³¹	Lim y cols ¹³²
Edad media (rango).	61 años (54-86)	59 años (34-78)	61 años (28-77)	68 años (54-86)	61,7 años (36-77)
Sexo (H/M) (%).	47/25 (65%/35%)	18/7 (72%/28%)	62/38 (62%/38%)	15/12 (56%/44%)	22/10 (73%/27%)
Estado funcional.	ECOG 0: n=48 (67%) ECOG 1: n=16 (22%) ECOG 2: n=8 (11%)	WHO 0: n=18 (72%) WHO 1: n=7 (28%)	Karkofsky % 100%: n=50 90%: n=26 80%: n=12 70%: n=5 60%: n=3 50%: n=3 40%: n=1	ECOG 0: n=19 (70%) ECOG 1: n=7 (26%) ECOG 2: n=1 (4%)	ECOG 0: n=16 (53%) ECOG 1: n=11 (37%) ECOG 2: n=3 (10%)
Criterios de inclusión.	Pacientes con metástasis hepáticas de CCR, no resecables. Adecuadas funciones renal y hepática. Estudio hematológico normal.	Pacientes > 18 años con metástasis hepáticas de CCR no candidatos a resección ni a cirugía ni ablación local y refractarias a fluorouracilo, que han sufrido caída tras QT.	Pacientes con metástasis hepáticas de CCR no candidatos a resección ni a resección de crioblación. Con esperanza de vida > 6 semanas.	Pacientes con metástasis hepáticas de CCR en los que ya ha fracasado otros tratamientos: progresión refractarios a QT. de la enfermedad confirmada mediante dos CT consecutivos, y no candidatos a otros tratamientos. Adecuadas funciones renal y hepática. Estudio hematológico normal.	Pacientes con metástasis hepáticas de CCR no candidatos a resección y refractarios a QT. Adecuadas funciones renal y hepática.
Criterios de exclusión.	Afectación extra-hepática significativa, con esperanza de vida < 3 meses, shunt pulmonar > 20% o RT concomitantes. RT previa sobre el hígado. Tratamiento previo con irinotecan. Tratamiento con citabina las 8 semanas anteriores.	Hipertensión portal, ascitis, cirrosis, shunt hepato-pulmonar > 20%. Mts en SNC.	Afectación extrahepática marcada, menos de 3 meses de esperanza de vida, si no es posible corregir anomalías arteriales o alto riesgo de neumonitis post-radiación.	Afectación extrahepática marcada, menos de 3 meses de esperanza de vida, si no es posible corregir anomalías arteriales o alto riesgo de neumonitis post-radiación.	Afectación extrahepática marcada, menos de 3 meses de esperanza de vida, si no es posible corregir anomalías arteriales o alto riesgo de neumonitis post-radiación.

Autor	Mulcahy y cols ¹²⁸	Van Hazel y cols ¹²⁹	Stubbs y cols ¹³⁰	Lewandowski y cols ¹³¹	Lim y cols ¹³²
Tumor primario.	CCR	Adenocarcinoma de colon: n=17 (68%) De recto: n=8 (32%)	Mts de CCR	Mts de CCR	Mts de CCR
Trombosis portal.	No	No	NR	NR	No
Número de tumoraciones (focalidad) en hígado.	No	No			
Distribución en hígado	Unilobar: n=12 (17%)	Unilobar: n=12 (17%)		Bilobar: n=21 (78%)	
	Bilobar: n=60 (83%)	Bilobar: n=60 (83%)		Lóbulo dcho: n=4 (15%) Lóbulo izdo: n=2 (7%)	
% afectación hepática.	< 25%: n=58 (78%)	< 25% (media de afectación del hígado; rango: 5-60%)	< 25%: n=60 (60%)	< 25%: n=21 (78%)	
	26-50%: n=11 (19%)	26-50%: n=11 (19%)	26-50%: n=21 (21%)	26-50%: n=5 (19%)	
	> 50%: n=3 (3%)	> 50%: n=3 (3%)	> 50%: n=19 (19%)	> 50%: n=1 (3%)	
Afectación extrahepática.	Sí: n=29 (40%) con mts extrahepáticas pero enfermedad limitada. No: n=43 (60%)	Sí: n=29 (40%) con mts pulmonares: n=9 (36%) Mts 3 ganglionares: n=12 (12%)	Sí: n=25 (25%) No: n=75 (75%)	Sí: n=21 (78%) con mts extrahepáticas pero enfermedad limitada. No: n=6 (12%)	Sí: n=6 (20%) con mts extrahepáticas pero enfermedad limitada. No: n=24 (60%)
Tratamiento.	RE-Y90	RE-Y90 + irinotecan a dosis de 50, 75 y 100 mg/m ² los días 1 a 8 (los dos primeros ciclos de 3 semanas) y dosis plena de 100 mg/m ² los ciclos 3 a 9. 9 pacientes completaron el protocolo de QT, 6 necesitaron reducción de dosis y 2 continuaron sin aumentar la dosis.	RE-Y90	RE-Y90	RE-Y90 21 pacientes recibieron 5-FU al mismo tiempo que la RE.
Tipo de microesferas.	Vidrio	Resina	Resina	Vidrio	Resina

Autor	Mulcahy y cols ¹²⁸	Van Hazel y cols ¹²⁹	Stubbs y cols ¹³⁰	Lewandowski y cols ¹³¹	Lim y cols ¹³²
N.º sesiones de RE.	Número medio de tratamientos con RE: 1,9 (rango: 1-3).	Una sola sesión el 2º o 3º día del primer ciclo de irinotecan.	Una sola sesión.	1 sola sesión salvo 1 paciente con afectación de sólo el lóbulo dcho que recibió 2 tratamientos de RE.	Una sola sesión.
Tipo de infusión de las microesferas.	Lobar o bilobar con 4-6 semanas de separación entre sesiones.	A través de arteria femoral, se cateterizó la arteria hepática. Guía fluoroscópica.	A través de la arteria hepática, a todo el hígado. Mediante catéter intrahepático (portacath) en 87 pacientes (en los que se iba a administrar HAC) y por vía femoral en 13. Infusión durante 10 min, y unos minutos después de administrar 50 µg de Angiotensina-2.	Unilobar o bilobar (sesiones separadas unos 30 días).	
Cálculo de dosis.	Fórmula (1).	Área de superficie corporal.	Empírico: en función de la carga hepática de enfermedad.	Fórmula (1).	Área de superficie corporal.
Actividad administrada/ Dosis.	Actividad mediana: 2,37 GBq (0,67-6,57).	Actividad mediana: 1,80 GBq (0,75-2,44).	Si hígado afectado < 25%, 2 GBq; si 50%, 2,5 GBq; si > 50%, 3 GBq.	Actividad mediana: 2,37 GBq (0,67-6,57).	
Mediana o media (rango o IC 95%).	Dosis mediana: 118 Gy (IC 95%: 113-123) Dosis media: 120 Gy (IC 95%: 113-125)	Dosis mediana: 118 Gy (IC 95%: 113-123) Dosis media: 120 Gy (IC 95%: 113-125)	Dosis mediana: - Bilobar: 144 Gy (118-219 Gy). - Dcho: 156 Gy (131-266 Gy). - Izdo: 141 Gy (136-146 Gy).	Dosis mediana: - Bilobar: 144 Gy (118-219 Gy). - Dcho: 156 Gy (131-266 Gy). - Izdo: 141 Gy (136-146 Gy).	

Autor	Mulcahy y cols ¹²⁸	Van Hazel y cols ¹²⁹	Stubbs y cols ¹³⁰	Lewandowski y cols ¹³¹	Lim y cols ¹³²
Ingreso hospitalario.	No: n=72 (100%)	Ingreso la primera no-che.	Ingresados 48 horas después de la RE.	NR	NR
Intención del tratamiento.	Rescate: en el 94% de pacientes. Primera línea: en el 6%.	Rescate.	Primera línea.	Rescate: n=24 (89%). Primera línea: n=3 (11%).	Rescate.
Pruebas de imagen previas a RE.	CT, PET.	CT.	CT abdomen y pelvis, RX o CT tórax.	CT helicoidal y FDG-PET.	CT helicoidal y FDG-PET.
MAA-Tc99m.	Gammagrafía planar	Gammagrafía planar	120 MBq de ^{99m} Tc-MAA. Gammagrafía planar	Gammagrafía planar	Gammagrafía planar
Otros tratamientos previos.	Se realizó embolización de varias arterias previa a RE en 47% de pacientes. QT previa en 94%: 5-FU: n=67 (93%) Oxaliplatino: n=51 (72%) Irinotecan: n=35 (49%) Bevacizumab: n=33 (46%) Cetuximab: n=12 (17%)	- QT: 1 línea: n=17 (68%) 2 línea: n=6 (24%) 3 línea n=2 (8%). 60% había fracasado el tratamiento con oxaliplatino.	Embolización profiláctica de las arterias gastroduodenal y otras ramas. derecha en todos los pacientes. QT sistémica previa con capecitabina+ 5FU+LV solo o en combinación con oxaliplatino o irinotecan en 24 (89%) pacientes.	Embolización profiláctica de las arterias gastroduodenal y gástrica con 5-FU: 8 (27%) refractarios a 5-FU solo, 14 (46%) refractarios a 5-FU+irinotecan+ oxaliplatino. 8 (27%) refractarios a 5-FU y oxaliplatino o irinotecan.	Todos los pacientes habían sido tratados con 5-FU: 8 (27%) refractarios a 5-FU solo, 14 (46%) refractarios a 5-FU+irinotecan+ oxaliplatino. 8 (27%) refractarios a 5-FU y oxaliplatino o irinotecan.
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	Inhibidores de la bomba de protones durante 2 semanas, en todos los pacientes.	HAC (5-FU) durante 12 meses: n=80. El primer ciclo de 4 días comienza 48 h antes de la RE. Ciclos de 4 días con 1,0 g de 5-FU al día, cada 4 semanas.	A todos los pacientes se les prescribió inhibidores de la bomba de protones durante 2 semanas.	A todos los pacientes se les prescribió inhibidores de la bomba de protones durante 2 semanas.	A todos los pacientes se les prescribió inhibidores de la bomba de protones durante 2 semanas.

Autor	Mulcahy y cols ¹²⁸	Van Hazel y cols ¹²⁹	Stubbs y cols ¹³⁰	Lewandowski y cols ¹³¹	Lim y cols ¹³²
Limitaciones.	Una cohorte, sin grupo control, open-label, de un solo centro con gran experiencia en la técnica y en la selección de los pacientes.				
Observaciones.			HAC parece útil para mantener la respuesta tumoral que se alcanza con la RE.		

Tabla 16.b (cont. 2). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de CCR. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Mulcahy y cols ¹²⁸ 2009	Van Hazel y cols ¹²⁹ 2009	Stubbs y cols ¹³⁰ 2006	Lewandowski y cols ¹³¹ 2005	Lim y cols ¹³² 2005
EFFECTIVIDAD.	N=23	N=23	N=80 a los 3 meses N=65 a los 6 meses	N=29.	
Criterios de respuesta.	Criterios WHO	RECIST.	Criterios propios usando CT y GEA (consideran que los WHO infraestiman la tasa de respuesta).	Criterios WHO	RECIST
Respuesta objetiva.	RC + RP: n=29 (40,3%)			35%, rta en CT, independientemente de la QT previa recibida.	
RC.	1		A los 3 meses: 1 A los 6 meses: 2	1 paciente a los 6 meses (1 de los 10 que había tenido RP inicialmente).	
RP.	29 (40,3%)	11 (48%)	A los 3 meses: 58 A los 6 meses: 39	Con CT: n=9 (35%) Con PET: n=22 (88%)	10 (33%) 21% si RE de rescate.
EE.	32 (44,5%)	9 (39%)	A los 3 meses: 16 A los 6 meses: 10		8 (27%) a los 2 meses.
PE.	11 (14,8%)	3 (13%)	A los 3 meses: 5 (6,3%) A los 6 meses: 14 (21,5%)	Con CT: n=2 (35%) Con PET: n=0	12 (40%) a los 2 meses.
Respuesta no evaluable.					
Pruebas para el seguimiento.	Examen físico, analítica y CT a las 4 semanas y cada 3 meses.	Examen físico, analítica GEA cada 4 semanas. Cada 4 semanas mientras CT helicoidal y FDG-PET, CT a los 2 meses de la RE y cada 2 meses.	Tests bioquímicos y función hepática y renal. cada 3 meses: CT tórax y abdomen, analítica y test de efectos tóxicos cada 3 semanas.	CT helicoidal y FDG-PET, CT a los 2 meses de la RE y cada 2 meses.	
Técnica imagen utilizada para medir respuesta.	A las 2 semanas, contacto telefónico para valorar toxicidad clínica. Si PET basal, se realizó otro a los 3 meses.	Examen físico para valorar efectos tóxicos cada 3 semanas. Si PET basal, se realizó CT cada 12 semanas, y a las 4 semanas si RP.			
Tiempo de seguimiento (rango).	26,2 meses	NR	11 meses (0,1-76,6 meses)	NR	18,3 meses

Autor, año de publicación	Mulcahy y cols ¹²⁸ 2009	Van Hazel y cols ¹²⁹ 2009	Stubbs y cols ¹³⁰ 2006	Lewandowski y cols ¹³¹ 2005	Lim y cols ¹³² 2005
MMTT pre-RE.	CEA elevado en 23 (92%) pacientes.	CEA	CEA	CEA	
MMTT post-RE.	CEA disminuyó un 82% a los 3 meses de RE.	CEA: descenso < 30% del inicial, mayor supervivencia.			
Testis bioquímicos.	NR	NR	NR	NR	NR
Cambio a otro estadio tumoral.	NR	NR	NR	NR	NR
Supervivencia global tras RE-Y90.	Mediana de 14,5 meses (IC 95%: 9,6 - 21,9). - 25,8 meses (IC 95% 16,9-64,3) si ECOG=0, ≤ 25% carga enfermedad y no afectación extra-hepática (n=35). - Si ECOG=0, 23,5 meses vs 6,7 (ECOG=1) y 4 (ECOG=2), (p< 0,0001). - Si carga ≤ 25%, 18,7 meses vs 5,2 si > 25% (p< 0,0001). - Si les extrahepáticas, 7,9 meses vs 21 meses si sólo hepáticas (p=0,0004).	Mediana de 12,2 meses (rango: 2,8-≥ 60 meses). - 25,8 meses (IC 95% 16,9-64,3) si ECOG=0, ≤ 25% carga enfermedad y no afectación extra-hepática (n=35). - Si ECOG=0, 23,5 meses vs 6,7 (ECOG=1) y 4 (ECOG=2), (p< 0,0001). - Si carga ≤ 25%, 18,7 meses vs 5,2 si > 25% (p< 0,0001). - Si les extrahepáticas, 7,9 meses vs 21 meses si sólo hepáticas (p=0,0004).	Mediana de 11 meses (0,1-76,6 meses). Combinar con HAC se asoció a mayor supervivencia 12,62 meses vs 2,63 meses (RR=3,83; IC 95%: 1,99-7,34; p=0,002). Las otras variables asociadas a mayor supervivencia fueron carga de enfermedad hepática < 25% (RR=1,86; IC 95%: 1,20-2,88; p=0,005), afectación ganglionar (RR=1,70; IC 95%: 1,00-2,89; p=0,048), no enfermedad extrahepática (12,62 mese vs 8,32 meses; p=0,026)	Mediana de 9,4 meses (283 días; IC 95%: 218-406 días). Mayor supervivencia a los que habían recibido múltiples tratamientos: - si 5-FU: respuesta en 6 (75%) de 8. - si 5-FU + irinotecan + oxaliplatino, respuesta en 3 (21%) de 14. - si %-FU + irinotecan + oxaliplatino: respuesta en 5 (23%) de 22.	Mayor supervivencia a los que habían recibido múltiples tratamientos: - si 5-FU: respuesta en 6 (75%) de 8. - si 5-FU + irinotecan + oxaliplatino, respuesta en 3 (21%) de 14. - si %-FU + irinotecan + oxaliplatino: respuesta en 5 (23%) de 22.

Autor, año de publicación	Mulcahy y cols ¹²⁸ 2009	Van Hazel y cols ¹²⁹ 2009	Stubbs y cols ¹³⁰ 2006	Lewandowski y cols ¹³¹ 2005	Lim y cols ¹³² 2005
<p>- Si < 3 agentes quimioterápicos (n=44), la supervivencia fue de 19,7 meses frente a los 9,4 meses en los que habían recibido \geq 3 (p=0,0053).</p>	<p>Mayor supervivencia si buena rta en CEA.</p> <p>Similar supervivencia después de 3 meses entre los que tuvieron RP y EE (p=0,87) medida por CT.</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>5,3 meses.</p> <p>Los que habían alcanzado RP, supervivencia libre de progresión de 9,2 meses.</p>
<p>Tiempo hasta la progresión.</p> <p>Mediana de 15 meses (IC 95%: 14,4-17,2).</p>	<p>Mediana de 6 meses (rango: 1,6-11,4 meses).</p>	<p>Mediana de 9,2 meses (rango: 1,6-25,8).</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>
<p>Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.</p>	<p>No se determinó.</p>	<p>No se determinó.</p>	<p>No se determinó.</p>	<p>No se determinó.</p>	<p>No se determinó.</p>
<p>Calidad de vida.</p>	<p>No se determinó.</p>	<p>No se determinó.</p>	<p>No se determinó.</p>	<p>No se determinó.</p>	<p>No se determinó.</p>
<p>SEGURIDAD.</p>	<p>72</p>	<p>25</p>	<p>100</p>	<p>27</p>	<p>29 (1 paciente falleció poco después de la RE)</p>
<p>Criterio.</p>	<p>CTCAE v 3.0</p>	<p>Efectos adversos según International Union Against Cancer Criteria.</p>	<p>NR</p>	<p>Clasificación de la Sociedad de Radiología Intervencionista.</p>	<p>CTCAE v 3.0</p>
<p>Efectos adversos leves.</p>	<p>Fatiga: n=44 (61%) Dolor abdominal: n=18 (25%) Náuseas: n=15 (21%) Fiebre: n=4 (6%) Anorexia: n=3 (4%) Diarrea: n=3 (4%)</p>	<p>- 19 (76%) letargo o fatiga, a las 4 semanas. - 8 (32%) anorexia, a las 4-6 semanas tras RE. - 24 (96%) diarrea - 6 (24%) estreñimiento, en los 3 primeros meses tras RE.</p>	<p>Ligero dolor abdominal y/o náuseas (se resolvieron con analgésicos y antieméticos): n=100 (100%) Letargo y anorexia durante 5 o 6 semanas tras RE: n=100 (100%)</p>	<p>Fatiga: n=13 (48%) pre-sentó durante 7-10 días, n=5 (19%) Dolor abdominal: n=5 (15%) Náuseas: n=4 (15%) Todos, leves y transitorios.</p>	<p>Letargo, anorexia, náuseas y dolor abdominal en 2-8 semanas: n=100%. En la mayoría, fueron leves y se resolvieron con antieméticos y analgésicos.</p>

Autor, año de publicación	Mulcahy y cols ¹²⁸ 2009	Van Hazel y cols ¹²⁹ 2009	Stubbs y cols ¹³⁰ 2006	Lewandowski y cols ¹³¹ 2005	Lim y cols ¹³² 2005
<p>Pérdida de peso: n=2 (3%)</p> <p>Úlcera gastrointestinal: n=1 (1%) (que respondió a tratamiento conservador).</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 paciente desarrolló úlcera gástrica grado 2. - dolor abdominal graves 1 o 2 en 11 (50%) pacientes. - náuseas leves en 14 (56%) pacientes. 	<p>Relacionadas con la RE: Morbilidad en 8% de los que recibieron la RE a través de portacath y en 31% de los que la recibieron a través de cateterismo femoral.</p>	<p>Úlcera gástrica post-radiación: n=1, ocasionada por un error técnico.</p> <p>Ascitis y derrame pleural: n=2 (7%)</p> <p>Derrame pleural solo: n=1</p> <p>Estos últimos, ascitis y derrame, debido a lo avanzado de la enfermedad y no relacionados con la RE.</p> <p>REILD: n=1 (1%).</p>	<p>Náuseas y letargo de grado severo durante 2 semanas: n=3 (10%).</p> <p>Úlceración gástrica/duodenal: n=4 (13%).</p> <p>De ellos, 1 paciente con anorexia, dolor y náuseas severos, que duraron 3 meses hasta su fallecimiento y 1 paciente tuvo síntomas más de 3 meses a pesar de utilizar inhibidores de la bomba de protones.</p> <p>Hepatitis post-radiación con dolor abdominal severo y deterioro marcado al mes de la RE: n=1 paciente. Se resolvió con tratamiento conservador.</p>	<p>Náuseas y letargo de grado severo durante 2 semanas: n=3 (10%).</p> <p>Úlceración gástrica/duodenal: n=4 (13%).</p> <p>De ellos, 1 paciente con anorexia, dolor y náuseas severos, que duraron 3 meses hasta su fallecimiento y 1 paciente tuvo síntomas más de 3 meses a pesar de utilizar inhibidores de la bomba de protones.</p> <p>Hepatitis post-radiación con dolor abdominal severo y deterioro marcado al mes de la RE: n=1 paciente. Se resolvió con tratamiento conservador.</p>	<p>Náuseas y letargo de grado severo durante 2 semanas: n=3 (10%).</p> <p>Úlceración gástrica/duodenal: n=4 (13%).</p> <p>De ellos, 1 paciente con anorexia, dolor y náuseas severos, que duraron 3 meses hasta su fallecimiento y 1 paciente tuvo síntomas más de 3 meses a pesar de utilizar inhibidores de la bomba de protones.</p> <p>Hepatitis post-radiación con dolor abdominal severo y deterioro marcado al mes de la RE: n=1 paciente. Se resolvió con tratamiento conservador.</p>
<p>Efectos adversos severos.</p> <p>Neumonitis post-radiación: n=0</p> <p>Elevación de bilirrubina: n=9 (12,6%): (2 en los primeros 3 meses, 3 en 3-6 meses y 4 después de los 6 meses).</p> <p>Elevación de fosfatasa alcalina: n=6 (8%).</p> <p>Elevación de ALT/AST: n=4 (6%).</p>	<p>Úlcera gástrica post-radiación: n=8 (8%) en los primeros dos meses tras RE.</p> <p>Sangrado agudo gastrointestinal: n=2; 1 de ellos requirió cirugía.</p> <p>Infarto cardiaco: n=1 (1%).</p> <p>Absceso hepático: n=1 (1%).</p> <p>REILD: n=1 (1%).</p>	<p>Úlcera gástrica post-radiación: n=1, ocasionada por un error técnico.</p> <p>Ascitis y derrame pleural: n=2 (7%)</p> <p>Derrame pleural solo: n=1</p> <p>Estos últimos, ascitis y derrame, debido a lo avanzado de la enfermedad y no relacionados con la RE.</p> <p>REILD: n=1 (1%).</p>	<p>Náuseas y letargo de grado severo durante 2 semanas: n=3 (10%).</p> <p>Úlceración gástrica/duodenal: n=4 (13%).</p> <p>De ellos, 1 paciente con anorexia, dolor y náuseas severos, que duraron 3 meses hasta su fallecimiento y 1 paciente tuvo síntomas más de 3 meses a pesar de utilizar inhibidores de la bomba de protones.</p> <p>Hepatitis post-radiación con dolor abdominal severo y deterioro marcado al mes de la RE: n=1 paciente. Se resolvió con tratamiento conservador.</p>	<p>Náuseas y letargo de grado severo durante 2 semanas: n=3 (10%).</p> <p>Úlceración gástrica/duodenal: n=4 (13%).</p> <p>De ellos, 1 paciente con anorexia, dolor y náuseas severos, que duraron 3 meses hasta su fallecimiento y 1 paciente tuvo síntomas más de 3 meses a pesar de utilizar inhibidores de la bomba de protones.</p> <p>Hepatitis post-radiación con dolor abdominal severo y deterioro marcado al mes de la RE: n=1 paciente. Se resolvió con tratamiento conservador.</p>	<p>Náuseas y letargo de grado severo durante 2 semanas: n=3 (10%).</p> <p>Úlceración gástrica/duodenal: n=4 (13%).</p> <p>De ellos, 1 paciente con anorexia, dolor y náuseas severos, que duraron 3 meses hasta su fallecimiento y 1 paciente tuvo síntomas más de 3 meses a pesar de utilizar inhibidores de la bomba de protones.</p> <p>Hepatitis post-radiación con dolor abdominal severo y deterioro marcado al mes de la RE: n=1 paciente. Se resolvió con tratamiento conservador.</p>

Autor, año de publicación	Mulcahy y cols ¹²⁸ 2009	Van Hazel y cols ¹²⁹ 2009	Stubbs y cols ¹³⁰ 2006	Lewandowski y cols ¹³¹ 2005	Lim y cols ¹³² 2005
Mortalidad global.	NR	NR	96 fallecimientos. 4 pacientes fallecieron en las 1 ^{as} 6 semanas tras RE; 6, en los 1 ^{os} 3 meses; a los 6 meses, había fallecido un total de 25 pacientes.	NR	1 paciente falleció poco después de la RE por rápida progresión de la enfermedad, no relacionada con la propia RE.
Mortalidad relacionada con la RE.	Ningún caso asociado a la RE.	Ningún caso asociado a la RE.	75 (78%) pacientes fallecieron por progresión de enfermedad extrahepática y 21 (21%) con mts sólo hepáticas.	Ningún caso asociado a la RE.	Ningún caso asociado a la RE.
	Ningún caso asociado a la RE.	Ningún caso asociado a la RE.	2 pacientes fallecieron por complicaciones relacionadas con el tratamiento: uno por hepatitis post-radiación a las 9 semanas y el otro por pancreatitis aguda con ulceración péptica a las 10 semanas.		

Autor, año de publicación	Mulcahy y cols ²⁸ 2009	Van Hazel y cols ²⁹ 2009	Stubbs y cols ³⁰ 2006	Lewandowski y cols ³¹ 2005	Lim y cols ³² 2005
COMENTARIOS.	<p>Los factores de buen pronóstico son un ECOG de 0, carga de enfermedad hepática < 25% y ausencia de enfermedad extrahepática. No diferencias si mts uni o bilobares.</p>	<p>El tratamiento combinado no incrementa el riesgo de mielosupresión en comparación a irinotecan solo. Mismo perfil de seguridad.</p>	<p>La RE ofrece una buena respuesta e incremento de la supervivencia. Los pacientes que más se benefician serían aquellos en los que se administra HAC tras RE. Mayor beneficio si no desarrollan enfermedad extrahepática después de 6 meses. Método más fiable para valorar respuesta tumoral es la determinación del CEA, no la imagen de CT. Aconsejan PET previa a RE para diagnosticar mejor si hay enfermedad extrahepática y decidir si añadir HAC o QT sistémica a la RE.</p>	<p>Factores pronósticos de mayor supervivencia: carga de enfermedad hepática < 25%, afectación unifocal, ECG=0. La PET tendría un papel adicional post-tratamiento, no sólo para valorar la respuesta sino también para estadificar al tumor después del tratamiento.</p>	<p>RE parece ser una buena opción en pacientes con mCCR y buen estado funcional tras progresión por fracaso del tratamiento con QT. Parece especialmente útil si la RE se administra precozmente en la evolución. No respuesta en los pacientes con enfermedad extrahepática, ni en pacientes con ECOG=2. 6 (75%) de los 8 pacientes que habían recibido sólo 5FU respondieron a la RE. 5 (23%) de los 22 pacientes que habían sido tratados con oxaliplatino y/o irinotecan respondieron a la RE (incluyendo 3 de los 14 que habían recibido los 3 quimioterápicos).</p>

Tabla 17.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de cáncer de mama. Estudios no comparativos

Autor	Saxena y cols. ¹³³	Gordon y cols. ¹³⁴	Cianni y cols. ⁶⁴
Año de publicación.	2014	2014	2013
País.	Australia	EEUU	Italia
Centros.	Un centro	Un centro	Un centro
Diseño del estudio.	Prospectivo.	Estudio abierto fase II. Prospectivo.	Retrospectivo.
Periodo de estudio.	Mayo de 2006 a marzo de 2012	Agosto 2001 a agosto 2013	Marzo de 2005 a abril de 2011
Fuente de financiación.	NR	NR	NR
Tipo de análisis.	Por intención de tratar	Por intención de tratar	
Objetivo.	Estudiar la efectividad y seguridad de la RE para el tratamiento de mts hepáticas de Ca mama.	Estudiar la efectividad y seguridad de la RE para el tratamiento de mts hepáticas de Ca mama.	Estudiar la efectividad y seguridad de RE en el tratamiento de mts hepáticas de cáncer de mama.
N.	40	75	52
Edad media (rango).	54,4 (±10,4) (28-77)	54,4 (26,7-82,4)	57,5 (31-82)
Sexo (H/M) (%).	0/40 (0/100%)	0/75 (0/100%)	0/52 (0/100%)
Estado funcional (ECOG, WHO).	ECOG 0: n=33 (83%) ECOG 1: n=7 (17%)	ECOG 0: n=39 (52,0%) ECOG 1: n=29 (38,7%) ECOG ≥ 2: n=7 (9,3%)	ECOG 0: n=29 (55,7%) ECOG 1: n=14 (26,9%) ECOG ≥ 2: n=9 (17,3%)
Criterios de inclusión.	Pacientes de 18-85 años, con mts hepáticas de Ca mama, no candidatas a cirugía y refractarias a QT, buena función hepática, pulmonar y renal. Que puedan ser sometidas a angiografía y cateterismo visceral selectivo.	Pacientes con mts hepáticas de Ca mama, no candidatas a otros tratamientos, con ECOG 0-2, buena función hepática, pulmonar y renal.	Pacientes mts hepáticas de Ca mama no candidatas a cirugía y refractarias a QT, buena función hepática y pulmonar, parámetros hematológicos normales, y sin contraindicaciones a la arteriografía y cateterismo visceral selectivo.

Autor	Saxena y cols ¹³³	Gordon y cols ¹³⁴	Cianni y cols ⁶⁴
Criterios de exclusión.	Mama	Mama	Mama
Tumor primario.	Mama	Mama	Mama
Cirrosis.	Sí: n=2 (2,7%) No: n=73 (97,3%)	Sí: n=2 (2,7%) No: n=73 (97,3%)	Sí: n=2 (2,7%) No: n=73 (97,3%)
Trombosis portal.	Ningún paciente	Sí: n=6 (8,0%) No: n=69 (92,0%)	NR
Hipertensión portal.	NR	NR	NR
Número de tumoraciones en hígado.	Solitario: n=11 (14,7%) Multifocal: n=64 (85,3%)	Solitario: n=11 (14,7%) Multifocal: n=64 (85,3%)	NR
Localización en hígado.	Unilobar: n=4 Bilobar: n=36 (90%)	Unilobar: n=14 (18,7%) Bilobar: n=61 (81,3%)	Unilobar: n=18 (35%) Bilobar: n=34 (65%)
% afectación hepática.	< 25%: n= 23 25%-50%: n= 12 > 50%: n= 5	< 25%: n=44 (58,7%) 25%-50%: n=26 (34,7%) > 50%: n=5 (6,7%)	< 25%: n=31 (59%) 25%-50%: n=14 (26%) > 50%: n=7 (13%)
Afectación extrahepática.	Sí: n=24 (60%) No: n=16 (40%)	Sí: n=58 (77,3%) No: n=17 (22,7%)	Sí: n=24 (46,1%) No: n=28 (53,9%)
Tipo de microesferas.	Resina.	Vidrio.	Resina.
N.º sesiones de RE.	NR	En 33 pacientes se repitió la RE.	NR
Tipo de infusión de las microesferas.	NR	Administración lobar (un solo lóbulo en cada sesión). Si bilobar, en sesiones separadas 30-90 días.	En todo el hígado: n=23. Lobar: n= 21. Si bilobar, las sesiones se separaron entre 4-6 semanas.

Autor	Saxena y cols ¹³³	Gordon y cols ¹³⁴	Cianni y cols ⁶⁴
Cálculo de dosis.	Modelo basado en el BSA.	Fórmula (1).	Modelo basado en el BSA.
Dosis administrada/Actividad (rango o ±DE).	Dosis fija inyectada: 2 GBq. Dosis media: 1,67 GBq (±0,4)	27 (63%) pacientes recibieron 20 tratamientos sobre lóbulo izdo: 123 Gy (11 Gy ± 23). 20 (74%) recibieron 22 tratamientos sobre lóbulo dcho: 121 Gy (109 Gy ± 33). Actividad mediana inyectada: 1,52 GBq (media: 2,05 GBq ± 1,06). No fallos en la administración de dosis (mediana de 98,15% de la actividad prevista).	Actividad mediana administrada de 1,9 GBq (0,33-2,71).
Ingreso hospitalario (Sí/No).	Una noche.	No	NR
1.ª línea de tratamiento vs tratamiento de rescate.	Rescate.	Rescate.	Rescate.
Pruebas de imagen previas a RE.	CT	CT: 63% tumores hipervasculares, 37% tumores hipovasculares. Arteriografía hepática: 78% tumores hipervasculares, 22% tumores hipovasculares.	CT multidetector, PET-CT.
MAA-Tc-99m.	Planar.	Planar.	Planar.
Embolización arterial profiláctica.	Sí en 11 (28%) pacientes, de la arterias gástrica derecha y gastroduodenal.	Sí, de la arterias gástrica derecha y gastroduodenal.	Sí, de las arterias gástrica derecha y gastroduodenal.
Otros tratamientos previos a la RE-Y90.	RFA: n=5 pacientes. Resección tumoral: n=6 (15%) TACE: n=1. QT sistémica: n=44 (100%)	RFA: n=5 pacientes. Resección tumoral: n=5 TACE: n=1. QT sistémica (rango de 3-6 regímenes QT diferentes): n=75. 4 pacientes recibieron capecitabina.	QT: n=52 (100%). Resección: n=9 (17,3%). TACE: n=2 (3,8%). RFA: n=1 (21,15%).

Autor	Saxena y cols. ¹³³	Gordon y cols. ¹³⁴	Cianni y cols. ⁶⁴
Tratamientos posteriores a la RE- QT en 15 pacientes (38%). Y90.	Se desconoce en 27 pacientes, tratados NR fuera del centro.	<p>QT en 32 de 48 (66,7%) pacientes.</p> <p>No QT en 8 (16,7%) pacientes.</p> <p>Profilaxis de úlcera gastrointestinal en el 100% de pacientes; esteroides frente a la fatiga, sólo opcional.</p>	
Limitaciones.	Muestra pequeña.	<p>Muestra pequeña.</p> <p>Ensayo abierto.</p> <p>Ausencia de grupo control.</p> <p>Seguimiento no disponible para todos los pacientes.</p>	<p>Retrospectivo.</p> <p>Muestra pequeña.</p>

Tabla 17.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de cáncer de mama. Estudios no comparativos

Autor	Saxena y cols. ¹³³	Gordon y cols. ¹³⁴	Cianni y cols. ⁶⁴
EFFECTIVIDAD.			
N.	38 (95%).	66 de 72 vivos (91,7%) al mes.	52.
Criterios de respuesta.	RECIST.	RECIST aplicado a las imágenes CT. Valoración de la respuesta metabólica en PET**.	RECIST a partir de las imágenes CT multidetector (MDCT) a las 8 semanas. Valoración de la respuesta metabólica en PET*.
Respuesta objetiva.		CT: RC+RP: 59 (82,4%).	
Control de la enfermedad.		PET en 25 pacientes: RP + EE: n= 18 (72%).	MDCT: RP + EE=90% (95% en grupo 1 y 80% en grupo 2).
RC.	CT: 2 (5%) pacientes.	PET: n=3 (12%).	MDCT: 0 PET: 2 .
RP.	CT: 10 (26%) pacientes.		MDCT: 29 (56%) (20 del grupo 1 y 9 del grupo 2). PET: 42 (81%).
EE.	CT: 15 (39%) pacientes.		MDCT: 18 (35%) (15 del grupo 1 y 3 del grupo 2).
PE.	CT: 11 (29%) pacientes.	PET: n=4 (16%).	MDCT: 5 (10%) (2 del grupo 1 y 3 del grupo 2).
No evaluable.	2.	0.	0.
Pruebas de imagen en el seguimiento, utilizadas para medir respuesta.	CT al mes.	CT a 1, 3, 6 y 9 meses, y PET.	MDCT, PET-CT y RM a las 8 y 12 semanas de la RE.
Tiempo de seguimiento (rango).	Mediana de 11,2 meses (0,6-30,5 meses).		
MMTT pre-RE.		CA-27.29 elevado en 55 pacientes (73,3%).	

Autor	Saxena y cols. ¹³³	Gordon y cols. ¹³⁴	Cianni y cols. ⁶⁴
MMTT post-RE.		CA-27.29: 30% de descenso tras RE en 16 de los 55.	
Tests bioquímicos.		Tests de función hepática (1, 3 y 6 meses, y cada 3 meses después), albúmina, bilirrubina total, perfil de coagulación, hemograma.	
Cambio a otro estadio tumoral.	1 (3%) paciente pasó a ser candidato a cirugía.	NR.	NR.
Supervivencia global.	Supervivencia mediana: 13,6 meses al mes, A los 6 m: 73% A los 12 m: 61% A los 18 m: 39% A los 24 m: 39% Y a los 30 m: 39%.	Supervivencia mediana: 6,6 meses (IC 95%: 5,0-9,2). Al mes, del 96%. A los 3 meses, del 80,7% A los 6 meses, del 53,7% y a los 12 meses del 34,5%. Factores de mal pronóstico:	Supervivencia mediana: 11,5 meses (1,5-36,4 m) En pacientes sin metástasis extrahepáticas, la supervivencia mediana fue de 14,3 meses, significativamente superior a la de las pacientes con afectación extrahepática (8,2 meses) (P < 0,0001).
Tiempo hasta la progresión.	Factor de mal pronóstico: la pobre respuesta radiológica (HR=8,83; IC 95%: 3,06-25,46; p< 0,001). QT tras RE se asoció a mejor pronóstico (HR=0,167; IC 95%: 0,05-0,571; p=0,004).	Carga tumoral > 25% (HR: 0,39; IC 95%: 0,23-0,66; p=0,001) y elevación de bilirrubina (HR: 1,38; IC 95%: 1,10-1,73; p=0,005).	
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	6,8 meses (mediana).	4,11 m (IC 95%: 2,4-7,0). 3,2 m (IC 95%: 1,2-8,5).	6,6 meses. 8,4 meses.
Calidad de vida.	NR.	NR.	NR.
SEGURIDAD.			
N.		27.	
Criterio.	CTCAE.	CTCAE v.4.0.	NR.

Autor	Saxena y cols. ¹³³	Gordon y cols. ¹³⁴	Cianni y cols. ⁶⁴
Efectos adversos leves.	Fatiga: 6 (15%). Náuseas/vómitos: 10 (25%) Dolor abdominal: 8 (15%) Anorexia: 2 (5%) Complicaciones biliares: 2 (5%) Disnea: 1 (3%).	Fatiga : 56 (74,2%) Náuseas: 24 (31,8%) Dolor abdominal: 23 (30,3%).	
Efectos adversos severos.	Derrame pleural: 1 (3%) Embolismo pulmonar: 1 (3%). Grado 3: Fatiga: 1 (1,5%). Náuseas: 1 (1,5%). Fiebre: 1 (1,5%). Dolor abdominal: 4 (6,1%) Anorexia: 2 (5%) Hiperbilirrubinemia: 4 (5,9%). - Colecistitis post-radiación: 2 pacientes (1 requirió cirugía).		
Toxicidad aguda o efectos secundarios precoces (hasta los 30 días).	-	-	Colecistitis grado 2 a los 3-5 días en 2 pacientes. Colecistitis grado 1 en 3 pacientes a las 2, 4 y 6 semanas (se resolvieron con tratamiento médico). Dolor abdominal moderado y náuseas 10 horas después de la RE en 6 pacientes (se resolvieron con antieméticos y analgésicos). Gastritis grado 2 en 2 pacientes. Gastritis severa grado 3 en 2 paciente.
Toxicidad tardía (entre los 30 y 90 días).	-	-	Fallo hepático severo en 2 pacientes por REILD.

Autor	Saxena y cols. ¹³³	Gordon y cols. ¹³⁴	Cianni y cols. ⁶⁴
Mortalidad global.	1 paciente murió a los 24 días de la RE, A los 30 días: 3 pacientes (1 por sepsis, 39 (75%) (25 pacientes del grupo 1 y 14 por embolismo pulmonar. 20 (50%) en el seguimiento.	3 pacientes (1 por sepsis, 39 (75%) (25 pacientes del grupo 1 y 14 y dos por descompensación hepática). pacientes del grupo 2).	
Mortalidad relacionada con la RE.	NR.	NR.	0.
COMENTARIOS.			Hacen dos grupos: Grupo 1: < 25% afectación hepática, ECOG < 1 y no metástasis extrahepáticas. Grupo 2: > 25% afectación hepática, ECOG > 1 y metástasis extrahepáticas.

* Valoración de la respuesta metabólica en FDG-PET: Respuesta completa: desaparición completa de actividad metabólica en las imágenes PET; parcial, si disminuye la actividad metabólica en el área de mayor captación, al menos un 25%; EE, si disminuye pero menos de un 25%.

** Valoración de la respuesta metabólica en FDG-PET: Respuesta completa: desaparición completa de actividad metabólica en las imágenes PET; estable, si no se producen cambios respecto a la PET basal; progresión, cuando se incrementa la actividad metabólica en cualquiera de las lesiones; parcial, si disminuye la actividad metabólica.

Tabla 17.a (cont.). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de cáncer de mama. Estudios no comparativos

Autor	Haug y cols ¹³⁵	Jakobs y cols ¹³⁶	Coldwell y cols ¹³⁷
Año de publicación.	2012	2008	2007
País.	Alemania	Alemania	EEUU
Centros.	Un centro	Un centro	Un centro
Diseño del estudio.	Prospectivo. Muestra consecutiva de pacientes.	Prospectivo.	Retrospectivo.
Periodo de estudio.	Marzo-2003 a octubre-2010.	2003-2007	NR
Fuente de financiación.	NR	Se dice de forma explícita que la empresa Sirtex no ha influido en la elaboración ni redacción del manuscrito. No se menciona que haya habido financiación.	NR
% pacientes perdidos.	NR	Al menos 1 seguimiento: 23 pacientes. Fallecidos: 1 Ningún seguimiento: 4 Se perdieron en el seguimiento: 2.	En la valoración de la respuesta tumoral, 8 que no disponían de CT y 4 que no disponían de PET.
Objetivo.	Estudiar el papel de la PET-FDG para predecir la supervivencia de pacientes con mts hepáticas de cáncer tras RE.	Estudiar la seguridad y supervivencia asociada a una sola sesión de RE con microesferas de resina en pacientes con cáncer de mama y mts hepáticas no resecables. Y refractarias a otros tratamientos.	Presentar los resultados de la RE en el tratamiento de mts hepáticas de cáncer de mama.
N.	58	30	44
Edad media, (rango o ± DE).	58,0 ± 10,9	58 (39-73)	58 (42-71)
Sexo (H/M) (%).	0/58 (0/100%)	1/29	0/44 (0/100%)
Estado funcional (ECOG, WHO).	NR	NR	NR

Autor	Haug y cols. ¹³⁵	Jakobs y cols. ¹³⁶	Coldwell y cols. ¹³⁷
Criterios de inclusión.	> 18 años con mts hepáticas irreseca- bles, refractarias a QT, con función he- pática conservada, Karnofsky \geq 60, es- peranza de vida > 3meses, posibilidad de someterse a angiografía.	Pacientes que no respondieron a QT o que habían suspendido este tratamien- to por sus efectos adversos.	Pacientes \geq 18 años, con mts hepáticas de Ca mama no candidatas a otros tra- tamientos locales ni a RT y refractarias a 1-3 líneas de QT, con ECOG 0-2, bue- na función hepática y pulmonar, pará- metros hematológicos normales, y sin contraindicaciones a la arteriografía y cateterismo visceral selectivo.
Criterios de exclusión.	Fallo hepático (bilirrubina > 2,0 mg/dl o ascitis), flujo al tracto gastrointestinal que no se pueda corregir, shunt pul- monar > 20%, TVP completa.	Diseminación extrahepática no limita- da. Shunt hepato-pulmonar > 20%. Afectación hepática > 70%. RT externa previa sobre hígado. Tratamiento reciente (en los dos meses previos) con capecitabina; Seria afectación de función hepática y/o renal, coagulopatía refractaria al tratamiento; oclusión portal acompa- ñada de flujo hepatógeno; si no es po- sible cierre arterial con de alto riesgo de implantación ectópica de las mi- croesferas.	Shunt pulmonar > 20%, TVP completa, flujo al tracto gastrointestinal que no se pueda corregir.
Tumor primario.	Mama	Mama	Mama
Trombosis portal.	NR	NR	NR
Número de tumoraciones en hígado.	NR	NR	NR
Localización en hígado.	NR	NR	NR
% afectación hepática.	> 25%; n=20. Carga media: 17,5%.	< 25%; n= 23	NR

Autor	Haug y cols. ¹³⁵	Jakobs y cols. ¹³⁶	Coldwell y cols. ¹³⁷
Afectación extrahepática.	Sí: n=38 (66%) No: n=20 (34%)	Sí: n=17 (57%) No: n=13 (43%)	Sí: n=29 (66%) No: n=15 (34%)
Tipo de microesferas.	Resina.	Resina.	Resina.
N.º sesiones de RE.	Una sola sesión en todos.	1 sesión en 29 pacientes.	NR
Tipo de infusión de las microesferas.	En todo el hígado: en las 58 pacientes.	Lobar: n=1 paciente. En todo el hígado: n=29. Infusión durante 30-45 minutos.	En todo el hígado: n=23. Lobar: n= 21. Si bilobar, las sesiones se separaron unos 30 días entre una y otra.
Cálculo de dosis.	Modelo basado en el BSA o bien Método empírico, según carga de enfermedad: Si < 25%, 2 GBq Si 25-50%, 2,5 GBq	Método empírico, según carga de enfermedad: Si < 25%, 2 GBq Si 25-50%, 2,5 GBq Si > 50%, 3 GBq	Método empírico, según carga de enfermedad: Modelo basado en el BSA.
Dosis administrada/Actividad (rangos).	Actividad media administrada 1,8 ± 0,5 GBq. A 12 pacientes no se les pudo administrar la dosis completa por estasis arterial hepático.	Actividad media calculada de 2.083 MBq (1.750-2.500 MBq). Actividad media administrada 1.896 MBq (1.500-2.445 MBq).	Actividad mediana administrada de 2,1 GBq.
Ingreso hospitalario (Sí/No).	NR	NR	Sí: n=8 (18%) No: n=36 (86%)
1.ª línea de tratamiento vs tratamiento de rescate.	Rescate.	Rescate.	Rescate.
Pruebas de imagen previas a RE.	CT, RM PET-FDG. SUVmax medio en el estudio basal: 11,5 ± 6,0 SUVmax basal > 20: n=6.	PET, CT y RM.	CT o RM tres-fases con contraste oral o intravenoso. FDG-PET los pacientes a partir de julio-2001.
MAA-Tc99m.	Planar.	Planar.	Planar.

Autor	Haug y cols. ¹³⁵	Jakobs y cols. ¹³⁶	Coldwell y cols. ¹³⁷
Embolización arterial profiláctica.	En casos necesarios se embolizaron las arterias gástrica derecha y gastroduodenal y otras arterias extrahepáticas.	En casos necesarios, de la arteria gástrica derecha y otras pequeñas arterias viscerales.	Sí, de las arterias gástrica derecha y gastroduodenal y otras arterias extrahepáticas.
Otros tratamientos previos a la RE-Y90.	<p>Taxanos: 86%</p> <p>Antraciclinas: 98%</p> <p>Tratamiento hormonal: 85%</p> <p>Terapias locales: 17%</p> <p>Número medio de QT previa: 3,1 ± 1,8.</p>	<p>– Tratamiento hormonal con Tamoxifeno: 24 (80%) que luego se cambió por un inhibidor de la aromatasa en 20 (66%) pacientes.</p> <p>No tto hormonal: n=6</p> <p>– QT si progresión tras hormonoterapia y en los 6 que no la habían recibido:</p> <p>Antraciclina: n=26 (78%).</p> <p>Ciclofosfamida + 5FU + metotrexate: n=4 (13%).</p> <p>Capecitabina: n=15 (50%).</p> <p>Vinorelbina: n=21 (70%).</p> <p>Trastuzumab: n=6 (30%).</p> <p>– Hemihepatectomía: n=1.</p> <p>– REA: n=4.</p>	<p>Doxorubicina y docetaxel en el 100% de pacientes.</p> <p>De ellas, fracaso a 3 líneas de QT: n=32.</p> <p>Trastuzumab: n=10.</p> <p>Hormonoterapia: n=31 (70%).</p>
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	NR	<p>Analgésicos, antieméticos, esteroides, protector mucosa gástrica y antibióticos de forma profiláctica.</p>	NR
Limitaciones.	Muestra pequeña. Realizado en un solo centro. Gran heterogeneidad.	Muestra pequeña. Realizado en un solo centro. Gran heterogeneidad.	Retrospectivo. Muestra pequeña. CT realizado en diferentes centros, lo que puede añadir heterogeneidad en la valoración de la respuesta tumoral.

Tabla 17.b (cont.). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de cáncer de mama. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Haug y cols ¹³⁵ 2012	Jakobs y cols ¹³⁶ 2008	Coldwell y cols ¹³⁷ 2007
EFFECTIVIDAD.	58		
N.	Respuesta en 43; supervivencia en 23 las 58.		CT en 36 (82%) pacientes a las 12 semanas. PET en 40 (91%) pacientes a las 6 o 12 semanas.
Criterios de respuesta.	RECIST. Para ver respuesta con PET: cualquier reducción > 30% en la suma de SUV max de todas las lesiones se considera respuesta. No respuesta si el descenso no llega al 30% o si aparecen nuevas lesiones.	RECIST.	RECIST para las imágenes CT. Valoración de la respuesta metabólica en PET*.
Respuesta objetiva.	PET: Respondedores: 22 (51%) No respondedores: 21 (49%)	CT: 14	PET: 42 (95%) CT: 17 PET: 30
Control de la enfermedad.	CT: 38	CT: 22	CT: 34 PET: 38
RC.	0	0	CT: 0 PET: 7 (17%)
RP.	11 (25,6%)	14 (61%)	CT: 17 (47%) PET: 23 (58%)
EE.	27 (62,8%)	8 (35%)	CT: 17 (47%) PET: 8 (20%)
PE.	5 (11,6%)	1 (4%)	CT: 2 (6%) PET: 2 (5%)

Autor, año de publicación	Haug y cols ¹³⁵ 2012	Jakobs y cols ¹³⁶ 2008	Coldwell y cols ¹³⁷ 2007
No evaluable.	15	7	CT: n=8 PET: n=4
Pruebas de imagen en el seguimiento, utilizadas para medir respuesta.	CT/RM y PET-FDG a los 3 meses de la RE. Datos de 43 pacientes.	PET-CT y/o RM con contraste. Cada 2-5 meses.	CT trifásico a las 6 semanas. PET a las 12 semanas de la RE.
Tiempo medio de seguimiento (rango).	27,5 semanas (13-60 semanas).	Mediana: 14,2 meses Media: 15,7 meses (2-45,1) Seguimiento cada 2-5 meses.	14 meses (rango: 1-42). Seguimiento cada 2 semanas las primeras 6 semanas, luego cada 3 meses.
MMTT pre-RE.	CEA, CA 15-3.	Sí	NR
MMTT post-RE.	CEA, CA 15-3.	NR	NR
Cambio a otro estadio tumoral.	NR	NR	NR
Supervivencia global.	Datos para los 58 pacientes: Supervivencia global mediana: 47 semanas. Menor supervivencia si SUVmax basal era superior a 20 (52 semanas frente a 21 semanas, p< 0,005). Supervivencia mayor los que se clasifican como respondedores en función del cambio en el SUVmax (65 frente a 43; HR=0,23, IC95%: 0,09-0,61, p< 0,03). Similar supervivencia entre los que tenían y no enfermedad extrahepática, afectación hepática mayor o menor al 25%, y en los positivos o no a receptores estrogénicos, de progesterona y HER-2/neu.	Supervivencia global mediana: 11,7 meses. Supervivencia media: 9,6 meses (3,0-45,1). Supervivencia estadísticamente superior en los que inicialmente habían respondido al tratamiento (23,6 meses frente a 5,7 meses; p=0,005). Supervivencia en pacientes con enfermedad extrahepática de 9,6 meses y de 16 meses en las que no tenían enfermedad extrahepática, pero no diferencias estadísticamente significativas.	En los que no respondieron a la RE, supervivencia mediana de 3,6 meses. A los 14 meses, supervivencia del 86% (36 pacientes).

Autor, año de publicación	Haug y cols ¹⁵⁵ 2012	Jakobs y cols ¹⁵⁶ 2008	Coldwell y cols ¹⁵⁷ 2007
Tiempo hasta la progresión.	NR	NR	NR
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR
Calidad de vida.	NR	NR	NR
SEGURIDAD.			
N.	58	44	44
Criterio.	CTCAE v.3.0	CTCAE v.3.0	CTCAE v.3.0
Efectos adversos leves.	Incremento de bilirrubina grado 1: n=11. Incremento de bilirrubina grado 2: n=7. Incremento de transaminasas grado 1: n=28. Incremento de transaminasas grado 2: n=11.	Dolor abdominal en cuadrante superior derecho que requirió tratamiento de analgésicos no-opioides (n=3), opioides (n=15). No necesitaron tratamiento, n=8. Náuseas grado 2: n=20. Vómitos grado 1: n=3. Vómitos grado 2: n=3. No diarreas. Ascitis leve: n=3. Incremento de transaminasas grado 1-2: n=26. Incremento de bilirrubina grado 2: n=4.	Síndrome post-embolización: n=44 (100%)
Efectos adversos severos.	Incremento de bilirrubina grado 3: n=2. Incremento de bilirrubina grado 4: n=1. Incremento de transaminasas grado 3: n=3. Incremento de transaminasas grado 4: n=1. Úlcera gástrica o duodenal: n=6.	Náuseas grado 3: n=1. Vómitos grado 3: n=1. Úlcera gástrica: n=2. (ninguno requirió cirugía, sólo tratamiento médico). Ascitis severa: n=1. Incremento de transaminasas grado 3: n=1. Incremento de transaminasas grado 4: n=1. Incremento de bilirrubina grado 3: n=1. Incremento de bilirrubina grado 4: n=1.	Náuseas y vómitos grado 3: n=7. Úlcera gástrica: n=2 (se resolvieron con medicación).

Autor, año de publicación	Haug y cols ¹³⁵ 2012	Jakobs y cols ¹³⁶ 2008	Coldwell y cols ¹³⁷ 2007
Mortalidad global.	38	15	6
Mortalidad relacionada con la RE.	2 pacientes fallecieron a las 8 y 12 semanas de la RE, por toxicidad hepática relacionada con el tratamiento.	Ninguna en los primeros 30 días. Un fallecimiento a los 90 días por fallo hepatorenal.	0
COMENTARIOS.	El cambio en el SUV del estudio basal PET-FDG frente al SUV del PET de seguimiento es un factor predictor de supervivencia.	Aunque son pocos pacientes, parece que se observaría una tendencia a mayor supervivencia en aquellos pacientes que inicialmente responden a la RE y en los que no hay enfermedad extrahepática.	Toxicidad se evalúa cada 2-6 semanas y luego cada 3 meses.

Tabla 18.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en Colangiocarcinoma Intrahepático. Estudios no comparativos

Autor	Mouli y cols¹¹⁸	Hoffmann y cols¹¹⁹	Saxena y cols¹²⁰
Año de publicación.	2013	2012	2010
País.	EEUU	Alemania	Australia
Centros.	Un centro	Un centro	Un centro
Diseño del estudio.	Prospectivo.	Muestra consecutiva de pacientes. Retrospectivo.	Prospectivo.
Periodo de estudio.	Julio de 2003 a mayo de 2011	Abril-2007 a enero-2010.	Enero-2004 a mayo-2009.
Fuente de financiación.	Los autores declaran no existir conflictos de interés. Cuatro eran consejeros de Nordion y dos recibieron una beca de investigación de Nordion.	Los autores declaran no existir conflictos de interés.	NR
% pacientes perdidos.	NR	Ninguno abandonó el tratamiento ni necesitó una dosis inferior a la prevista.	NR
Tipo de análisis.	Por intención de tratar.		
Objetivo.	Estudiar la seguridad de la RE en pacientes con CCIH no resecable, la puesta tumoral y la supervivencia global y res- puesta tumoral y la supervivencia glo- bal.	Identificar qué pacientes con CCIH son los que más se beneficiarían del tra- tamiento con RE-Y90. Como objetivos secunda- rios, estudiar la toxicidad clínica y se- rológica.	Estudiar la supervivencia global y res- puesta tumoral de pacientes con CCIH tras RE-Y90. Como objetivos secunda- rios, estudiar la toxicidad clínica y se- rológica.
N.	46	33	25
Edad media (rango o ±DE).	68 (44-86)	65,2 (46-84,3)	57 (±12)
Sexo (H/M) (%).	25/21 (54%/46%)	18/15 (54,5%/45,5%)	13/12 (52%/48%)
Estado funcional (ECOG, WHO.)	ECOG 0: n=24 (52%) ECOG 1: n=12 (50%) ECOG 2: n=2 (8%)	ECOG 0: n=17 (51,5%) ECOG 1: n=7 (21,2%) ECOG 2: n=9 (27,3%)	ECOG 0: n=15 (60%) ECOG 1: n=7 (28%) ECOG 2: n=3 (12%)

Autor	Mouli y cols ¹⁸	Hoffmann y cols ¹⁹	Saxena y cols ²⁰
Criterios de inclusión.	Pacientes con CCIH no resecable o metástasis hepáticas de CCIH refractarias a QT.	Pacientes con CCIH no resecable o metástasis hepáticas de CCIH refractarias a QT.	Pacientes con CCIH no resecable o metástasis hepáticas de CCIH refractarias a QT.
	Función hepática y renal conservadas. Carga hepática tumoral < 50%. Ausencia de enfermedad extrahepática significativa.	Función hepática y renal conservadas. Carga hepática tumoral < 50%. Ausencia de enfermedad extrahepática significativa.	Que pueda someterse a arteriografía y cateterismo visceral selectivo. Función hepática y renal conservadas. Hematología normal.
Criterios de exclusión.	Trombosis portal.	Trombosis portal.	Trombosis portal.
Tumor primario.	Colangiocarcinoma intrahepático.	Colangiocarcinoma intrahepático.	Colangiocarcinoma intrahepático.
Trombosis portal.	Sí: 11 (24%) No: 35 (76%)	No	NR
Número de tumoraciones en hígado.	Solitario: n=30 (65%) Multifocal: n=16 (35%)	Solitario: n=10 (30,3%) Multifocal: n=23 (69,7%)	Solitario: n=10 (30,3%) Multifocal: n=23 (69,7%)
Localización en hígado.	Unilobar: n=30 (65%) Bilobar: n=16 (35%)	Unilobar: n=12 (36,4%) Bilobar: n=21 (63,6%)	Unilobar: n=5 (20%) Bilobar: n=20 (80%)
% afectación hepática.	≤ 25%: n=36 (78%) 26-50%: n=8 (17%) 50-75%: n=2 (4%)	≤ 25%: n=25 (75,8%) 26-50%: n=8 (24,2%)	≤ 25%: n=10 (40%) 26-50%: n=15 (60%)
Afectación extrahepática.	Sí: n=16 (35%) No: n=30 (65%)	Sí: n=8 (24,2%) No: n=25 (75,8%)	Sí: n=12 (48%) No: n=13 (52%)
Tipo de microesferas.	Vidrio.	Resina.	Resina.
N.º sesiones de RE.	92 tratamientos (media de 2 por paciente) 1 sesión: n=14 2 sesiones: n=8 ≥ 3 sesiones: n=24	Una sola sesión: - Sobre todo el hígado: n=21 - Lóbulo derecho: n=9 - Lóbulo izquierdo: n=3 Dos sesiones: n=1 paciente.	NR

Autor	Mouli y cols ¹⁸	Hoffmann y cols ¹⁹	Saxena y cols ²⁰
Tipo de infusión de las microesferas.	Si bilobar, en dos sesiones separadas entre 30-60 días.	Vía arteria femoral.	A través de catéter en la arteria hepática vía arteria femoral o braquial. Si bilobar, en la misma sesión.
Cálculo de dosis.		Método de superficie corporal.	Área de superficie corporal.
Dosis administrada/ Actividad (ran-go).	Dosis de 120 Gy.	Actividad mediana: 1,54 GBq (1,49-2,4 GBq).	Actividad media 1,76 GBq (SD=0,33; rango: 1,0-2,21 GBq).
Ingreso hospitalario (Sí/No).	No: 100%	Sí: 100%	No: 100%
1.ª línea de tratamiento vs tratamiento de rescate.	Primera línea: 18 (39%)	Rescate	Rescate: n=19 1.ª línea: n=6
Pruebas de imagen previas a RE.		CT	CT triple-fase
MAA-Tc99m.	Planar	Planar	Planar
Embolización arterial profiláctica.	Sí, de todas las arterias que pudieran ocasionar depósito extrahepático de las microesferas.	Sí, de todas las arterias que pudieran ocasionar depósito extrahepático de las microesferas.	Sí, de las arterias gastroduodenal, gástrica derecha y otras arterias extrahepáticas.
Otros tratamientos previos a la RE-Y90.	QT previa: 16 (35%) Resección: 5 (11%) RFA: 1 (2%) Trasplante: 1 (2%)	QT: 27 (78,8%) Cirugía: 12 (36,4%) TACE: 3 (9,1%) RFA: 2 (6,1%) RT externa: 1 (3,0%)	QT: 18 (72%) Cirugía: 10 (40%) TACE: 2 (8%) RFA: 2 (8%) No tratamiento previo: 6 (24%)
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	NR	NR	QT sistémica tras RE en 7 (28%) pacientes.
Limitaciones.	Limitaciones: un solo centro, muestra pequeña, la mayoría habían recibido tratamiento previo por lo que resulta difícil identificar el efecto terapéutico de la RE.	Limitaciones: un solo centro, muestra Restrospectivo. No es posible analizar la influencia de las metástasis extrahepáticas en la supervivencia.	Muestra pequeña, de un solo centro.

Tabla 18.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en Colangiocarcinoma Intrahepático. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Mouli y cols ¹¹⁸ 2013	Hoffmann ¹¹⁹ 2012	Saxena ¹²⁰ 2010
EFFECTIVIDAD.			
N.	46	34	23 (92%). Un paciente falleció 11 días después de la RE por hipercalcemia; otro paciente falleció por progresión de la enfermedad.
Criterios de respuesta.	WHO y EASL	RECIST (a los 3 meses)	RECIST (a los 3 meses)
Respuesta objetiva.	Según WHO: 44 (98%) pacientes. Según EASL: 32		
Control de enfermedad.	Según WHO: 44 (98%) pacientes. Según EASL: 46		17 (72%)
RC.	Según WHO: 0 Según EASL: 4 (9%) lesiones.	0	0
RP.	Según WHO: 11 (25%) pacientes. Según EASL: 28 (64%) lesiones.	12 (36,4%)	6 (24%)
EE.	Según WHO: 33 (73%) pacientes. Según EASL: 14 lesiones.	17 (51,5%)	11 (48%)
PE.	Según WHO: 1 (2%) paciente. Según EASL: 0 pacientes.	5 (15,2%)	5 (20%)
No evaluable.	Según WHO: 1 paciente. Según EASL: 0 pacientes.	0	2 fallecidos
Pruebas de imagen en el seguimiento, utilizadas para medir respuesta.	CT o RM. A 1 y 3 meses y cada 3 meses después.	CT y RM con contraste en todos los pacientes, cada 3 meses.	Al mes y luego, cada cada 3 meses.
Tiempo medio de seguimiento (rango).	29 meses	Medio: 13,5 meses Mediana: 10 meses (rango: 3,1-44 meses).	8,1 meses (rango: 0,4-56 meses).

Autor, año de publicación	Mouli y cols ¹¹⁸ 2013	Hoffmann ¹¹⁹ 2012	Saxena ¹²⁰ 2010
MMTT pre-RE.	CA 19-9	NR	NR
MMTT post-RE.	CA 19,9: Respondedores: n=17 (51,5%) No respondedores: n=11 (48,5%). A los 3 meses, descenso medio de los niveles de CA 19,9 del 28,3%.	NR	NR
Tests bioquímicos.	Hematología, tests de función hepática (albúmina, bilirrubina, AST, ALT, fosfatasa alcalina), perfiles de coagulación.	Hematología, tests de función hepática (bilirrubina, AST, ALT, fosfatasa alcalina).	Hematología, tests de función hepática, perfil de coagulación, albúmina y bilirrubina total.
Cambio a otro estadio tumoral.	5 (11%) descendieron a estadio candidato a cirugía.	-	1 (4%) paciente con RP pasó a un estadio inferior y fue candidato a cirugía.
Supervivencia global.	Mediana de 14,6 meses si tumor solitario, significativamente superior a la de tumores multifocales (5,7 meses) (p< 0,005). 15,6 meses los tumores periféricos vs 6,1 meses los infiltrativos (p=0,006) 14,4 meses los de carga tumoral < 25% frente a los 5,3 meses de aquellos con carga de 25-50% (P=0,028). Análisis multivariante: factores pronósticos relacionados con peor supervivencia fueron la enfermedad multifocal, infiltrativa y carga tumoral > 25%.	Datos de 33 pacientes: Supervivencia mediana desde la RE: 22 meses (7,9-29,4 meses). Supervivencia significativamente superior si: - ECOG 0 frente a los ECOG 1 o 2 (mediana de 29,4 vs 10 vs 5,1 meses; p< 0,001). - carga tumoral < 25% (26,7 vs 6 meses; p< 0,001). - descenso de niveles de CA 19,9 (29,4 vs 10 meses; p=0,02). - respuesta parcial frente a enfermedad estable o progresión, según RECIST (35,3 vs 17,7 vs 5,7 meses; p< 0,001).	Mediana de 9,3 meses; a los 6 meses un 56%; al año, 40%; a los 2 años, 27%; a los 3 años, 13%. Supervivencia media superior en los ECOG 0 frente a los ECOG ≥ 1 (18,3 vs 2,4 meses). No diferencias en supervivencia de los que sólo tenían afectación hepática y los que tenían enfermedad extrahepática (16,3 vs 4,8; p=0,140). Tipo de tumor periférico mejor pronóstico que el tipo infiltrativo.

Autor, año de publicación	Mouli y cols ¹¹⁸ 2013	Hoffmann ¹¹⁹ 2012	Saxena ¹²⁰ 2010
Tiempo hasta la progresión.	NR	Datos de 18 pacientes: 9,8 meses (4,0-31,9). TTP significativamente superior si: - ECOG 0 vs ECOG 1 y 2 (media- na de 17,5 vs 6,9 vs 2,4 meses; p< 0,001). - carga tumoral < 25% (17,5 vs 2,3 me- ses; p< 0,001). - respuesta parcial frente a enferme- dad estable o progresión, según RECIST (31,9 vs 9,8 vs 2,5 meses; p< 0,001).	NR
Tiempo hasta la progresión de la en- fermedad hepática.	NR	NR	NR
Calidad de vida.	NR	NR	NR
SEGURIDAD.	NR	NR	NR
N.	46	33	25
Criterio.	CTCAE	NR	CTCAE v.3.0
Efectos adversos leves.	Dolor abdominal leve y transitorio: n=13 (28%). Náuseas: n=6 (13%). Vómitos n=4 (9%). Fatiga: n=25 (54%). Anorexia: n=2 (4%).	Dolor abdominal: n=28 (84,8%). Náuseas: n=20 (60,6%). Vómitos n=9 (27,3%). Incremento de bilirrubina: n=23 (69,1%). Incremento de AST: n=18 (54,5%). Incremento de ALT: n=11 (33,3%). Incremento de LDH: n=16 (48,5%).	Dolor abdominal leve y transitorio: n=10 (40%). Náuseas: n=4 (16%). Vómitos n=2 (8%). Fatiga: n=16 (64%). Anorexia: n=4 (16%).

Autor, año de publicación	Mouli y cols ¹¹⁸ 2013	Hoffmann ¹¹⁹ 2012	Saxena ¹²⁰ 2010
Efectos adversos severos.	<p>Úlcera gastrointestinal: n=1 (2%) que requirió cirugía. Ascitis: n=7 (15%) Derrame pleural: n=2 (4%). Incremento de bilirrubina grado 3: n=3 (7%). Hipoalbuminemia grado 3: n=4 (9%). Incremento de bilirrubina grado 3: n=2 (8%).</p>	<p>Hepatitis post-radiación: 0</p>	<p>Úlcera duodenal: n=1 (4%) que se resolvió sin medicación. Ascitis: n=4 (16%). Derrame pleural: n=2 (8%). Embolismo pulmonar: n=1 (4%). Incremento de bilirrubina grado 3: n=2 (8%). Hipoalbuminemia grado 3: n=2 (8%). Incremento de fosfatasa alcalina grado 3: n=1 (4%).</p>
Mortalidad global.	39 (85%)	18	18 (72%)
Mortalidad relacionada con la RE.	NR	NR	NR
COMENTARIOS.	Todos los EA se presentaron en los primeros 30 días tras la RE.		

Tabla 19.a. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de Tumores Neuroendocrinos. Estudios no comparativos

Autor	Peker y cols ¹³⁸	Paprottka y cols ¹³⁹	Memon y cols ¹⁴⁰
Año de publicación.	2014	2012	2012
País.	Turquía	Alemania	EEUU
Centros.	1 centro	1 centro	1 centro
Diseño del estudio.		Pacientes consecutivos. Recogida prospectiva de datos.	Recogida prospectiva de datos.
Periodo de estudio.	Abril de 2008 a junio de 2013.	NR	2003-2007
Fuente de financiación.	Los autores declararon no tener conflictos de intereses.	Los autores declararon no tener conflictos de intereses.	Tres autores son consultores de MDS Nordion. No hubo financiación para el estudio. Dos autores becados por el NIH.
Objetivo.	Estudiar la efectividad y seguridad de la RE en metástasis hepáticas de NETs.	Evaluar la seguridad, eficacia y control de síntomas hepáticas irrecesables de NETs.	Estudiar seguridad y efectividad de la RE con RE-Y90 para metástasis hepáticas de NETs refractarias a tratamiento estándar.
N.	30	42	40
Edad media (rango).	55,2 (± 11,8) (27-75)	62 (43-84)	68% tenía < 65 años.
Sexo (H/M) (%).	19/11 (63%/37%)	30/12 (71,4%/28,6%)	22/18 (55%/45%)
Estado funcional (ECOG, WHO, Karnofsky).	NR	ECOG 0: n=31 (73,8%) ECOG 1: n=7 (16,7%) ECOG 2: n=4 (9,5%)	ECOG 0: n=30 (75%) ECOG 1: n=9 (23%) ECOG 2: n=1 (2%)
Criterios de inclusión.	Pacientes con metástasis hepáticas no operables y refractarias a otros tratamientos, sin TVP, adecuadas funciones hematológica, renal y hepática, shunt pulmonar < 20%.	Pacientes con metástasis hepáticas no operables y refractarias a otros tratamientos, enfermedad extrahepática limitada, no trombosis portal, parámetros hematológicos normales, función hepática normal, shunt pulmonar < 20%, receptores de SS-negativos.	Pacientes con metástasis hepáticas no operables y refractarias a QT, ECOG ≥ 2, posibilidad de someterse a angiografía y cateterismo visceral selectivo, parámetros hematológicos normales, funciones renal y hepática normales.

Autor	Peker y cols ¹³⁸	Paprottka y cols ¹³⁹	Memon y cols ¹⁴⁰
Criterios de exclusión.	Ascitis, hipertensión portal, contraindicaciones para angiografía o cateterismo visceral selectivo, esperanza de vida < 3 meses.		Enfermedad extrahepática significativa, imposibilidad de embolizar arterias para evitar flujo gastrointestinal, posibilidad de dar una dosis pulmonar ≥ 30 Gy, QT o RT concurrentes.
Tumor primario.	NETs: Páncreas: n=7 (23%) Intestino delgado: n=6 (20%) Intestino grueso: n=5 (17%) Pulmón: n=2 (7%) Desconocido: n=10 (33%)	NETs: Intestino delgado: n=23 (54,8%) Páncreas: n=9 (21,4%) Colon: n=5 (11,9%) Pulmón: n=1 (2,4%) Desconocido: n=4 (9,5%)	NETs: Intestino delgado: n=10 (25,0%) Páncreas: n=9 (22,5%) Riñón: n=3 (7,5%) Estómago: n=2 (5,0%) Pulmón: n=1 (2,5%) Adrenal: n=1 (2,5%) Desconocido: n=14 (35,0%)
Histología	Carcinoide: n=33 (78,6%) Células islotas: n=6 (14,3%) Insulinomas: n=2 (4,8%) Atípico: n=1 (2,4%)	Carcinoide: n=35 (87,5%) Células islotas: n=2 (5,0%) Gastrinoma: n=1 (2,5%) Feocromocitoma: n=1 (2,5%) Atípico: n=1 (2,5%)	Carcinoide: n=35 (87,5%) Células islotas: n=2 (5,0%) Gastrinoma: n=1 (2,5%) Feocromocitoma: n=1 (2,5%) Atípico: n=1 (2,5%)
Sintomatología previa a RE.	Sí: n=38 (90,5%) No: n=4 (9,5%)	Sí: n=25 (62,5%) No: n=15 (37,5%)	Sí: n=25 (62,5%) No: n=15 (37,5%)
Trombosis portal.	No	Sí: n=1 (2%) No: n=38 (98%)	Sí: n=1 (2%) No: n=38 (98%)
Número de tumoraciones en hígado.	Solitario: n=0 Multifocal: 40 (100%)	Solitario: n=0 Multifocal: 40 (100%)	Solitario: n=0 Multifocal: 40 (100%)
Localización en hígado.	Todo el hígado: n=24 Lobar dcho: n=17 Lobar izdo: n=8	Unilobar: n=2 (5%) Bilobar: n=38 (95%)	Unilobar: n=2 (5%) Bilobar: n=38 (95%)

Autor	Peker y cols ¹³⁸	Paprottka y cols ¹³⁹	Memon y cols ¹⁴⁰
% afectación hepática.	<p>≤ 25%: n=11 (37%)</p> <p>26-50%: n=8 (27%)</p> <p>51-75%: n=9 (30%)</p> <p>76-100%: n=2 (7%)</p>	<p>≤ 25%: n=8 (19%)</p> <p>26-50%: n=28 (67%)</p> <p>> 50%: n=6 (14%)</p>	<p>≤ 25%: n=32 (80%)</p> <p>26-50%: n=6 (15%)</p> <p>> 50%: n=2 (5%)</p>
Afectación extrahepática.	<p>Sí: n=9 (30%)</p> <p>No: n=21 (70%)</p>	<p>Limitada.</p> <p>NR</p>	<p>Sí: n=14 (35%)</p> <p>No: n=26 (65%)</p>
Tipo de microesferas.	Resina	Resina	Vidrio
N.º sesiones de RE.	<p>Total: 38.</p> <p>Bilobares: 8</p> <p>Lób. Dcho: 25</p> <p>Lób. Izdo: 5</p> <p>2 sesiones en 4 pacientes.</p> <p>3 sesiones en 2 pacientes.</p> <p>Si bilobar, se tratan ambos pero en dos sesiones separadas.</p>	<p>50 sesiones en total:</p> <p>2 sesiones: n=6</p> <p>3 sesiones: n=1</p>	<p>99 sesiones en total, mediana de 2,0 (rango=1-3 por paciente).</p>
Tipo de infusión de las microesferas.	Vía transfemoral	Vía transfemoral	
Cálculo de dosis.	Método del área de superficie corporal.	Método del área de superficie corporal.	Fórmula (1).
Dosis administrada/Actividad (rango).	<p>1,65 ± 0,14 GBq</p> <p>(rango: 1,4-2,0 GBq)</p>	<p>Actividad media: 1,63 GBq (SD=0,49).</p> <p>Actividad mediana: 1,57 GBq (rango: 0,63-2,36 GBq).</p> <p>Porcentaje de actividad prescrita administrada: mediano de 99,2% (rango: 76,9-108,3) y medio de 96,8% (SD=8,4).</p>	<p>Actividad media: 2,14 GBq (IC 95%: 1,9-2,4).</p> <p>Actividad mediana: 1,98 GBq (rango: 0,18-5,02).</p>
Ingreso hospitalario (Sí/No).	Sí, en todos los pacientes.	NR	No
1.ª línea de tratamiento vs tratamiento de rescate.	Rescate.	Rescate.	<p>De 1.ª línea: n=9 (22%)</p> <p>De rescate: n=31 (78%)</p>

Autor	Peker y cols ¹³⁸	Paprottka y cols ¹³⁹	Memon y cols ¹⁴⁰
Pruebas de imagen previas a RE.	CT contraste.	CT y RM	
MAA-Tc99m.	150 MBq de ^{99m} Tc-MMA. Gammagrafía planar.	100 MBq de ^{99m} Tc-MAA. Gammagrafía planar.	
Embolización arterial profiláctica.	Sí en los casos en los que se consideró necesaria.	Sí, en todos los casos, la gastroduodenal y las arterias extrahepáticas que se originen de la arteria hepática.	Sí: n=25 (65%) No: n=15 (35%).
Otros tratamientos previos a la RE-Y90.	Cirugía: n=17 (57%) QT: n=10 (33%) TACE: n=6 (20%) Octeótride: n=4 (13%) RFA: n=2 (7%) DOTA-TATE: n=2 (7%) Cirugía + TACE: n=1 (3%) Cirugía + QT: n=5 (17%) Cirugía + TACE + QT: n=3 (10%) Cirugía + RFA: n=1 (3%)	Cirugía: n=38 (90,5%) TACE: n=18 (42,9%) QT sistémica: n=18 (42,9%) INF: n=8 (19,0%) Octreótide: n=23 (54,8%)	Sí: n=31 (78%) De ellos, el 68% no había recibido terapia loco-regional. Octreótide: n=28 (70%) TACE: n=5 (13%) RFA: n=2 (5%) Cirugía: n=3 (7%) RFA+resección: n=2 (5%) Otras locales: n=1 (2%) Otros (interferón, estreptozocina, etc): n=3 (8%) No: n=9 (12%)
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	Analgésicos no-opioides, anti-H2 y antieméticos en casos necesarios.		En todos se inyectó vía subcutánea una dosis de 200 µ de octeótido justo antes de la RE de forma profiláctica. Inhibidores de la bomba de protones durante 2 semanas.

Autor	Peker y cols ¹³⁸	Paprottka y cols ¹³⁹	Memon y cols ¹⁴⁰
Limitaciones.	<p>Diversos tipos de tratamientos recibidos antes de la RE que podrían afectar a los efectos y resultados de la RE.</p> <p>Tamaño muestral pequeño.</p> <p>No se hizo seguimiento con CT multi-fase, que pudiera haber resultado más exacto dado que los NETs son hiper-vasculares.</p>	<p>Muestra pequeña.</p> <p>Análisis retrospectivo.</p> <p>Potencial sesgo de selección dado el alto porcentaje de pacientes con síntomas clínicos por tumores funcionales, que responden mejor al tratamiento.</p>	
Observaciones.	<p>Los autores remarcan que el seguimiento de estos tumores resultaría mejor si se utilizaran métodos diagnósticos que analicen el metabolismo o la celularidad como la gammagrafía con octreoscan o la RM, que demuestren la respuesta metabólica, y no el CT.</p>		

Tabla 19.b. Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de Tumores Neuroendocrinos. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Peker y cols ¹³⁸ 2014	Paprottka y cols ¹³⁹ 2012	Memmon y cols ¹⁴⁰ 2012
EFFECTIVIDAD.			
N.	29	40	40
Criterios de respuesta.	RECIST	RECIST	WHO y EASL (EASL: RC: 100% necrosis; RP: 50-99% necrosis).
Respuesta objetiva.			
RC.	n=1 (3%)	0	Según WHO, por lesiones: n=1 (1,2%). Según EASL, por lesiones: n=17 (20,5%) Según EASL, por pacientes: n=10 (28,6%)
RP.	n=12 (43%)	n=9 (22,5%)	Según WHO, por lesiones: n=52 (62,7%) Según EASL, por lesiones: n=36 (20,5%) Según EASL, por pacientes: n=25 (71,4%)
EE.	n=11 (37%)	n=30 (75%)	Según WHO, por lesiones: n=27 (32,5%)
PE.	n=5 (17%)	n=1 (2,5%)	Según WHO, por lesiones: n=3 (3,6%)
No evaluable.	n=1	n=2	n=5
Pruebas de imagen en el seguimiento- to, utilizadas para medir respuesta.	CT contraste y examen clínico cada 3 meses.	RM y CT con contraste. A los 3 meses.	CT y RM. Al mes, y cada 2-3 meses.
Tiempo de seguimiento (rango).	Medio: 23,0 ± 19,4 meses (2-62 meses)	Medio: 16,2 meses (2,8-50,1)	Medio: 31 meses, Mediano: 27 meses.
MMTT pre-RE.		Serotonina y cromogranina A.	
MMTT post-RE.		Cada 3 meses: Cromogranina A: descenso del 54,8%. Serotonina: descenso del 37,3%.	

Autor, año de publicación	Peker y cols. ¹³⁸ 2014	Paprottka y cols. ¹³⁹ 2012	Memmon y cols. ¹⁴⁰ 2012
Tests bioquímicos.		Test de función hepática, hematología.	
Cambio en la sintomatología.		Sí: n=36 (94,7%) No: n=2 (5,3%)	Sí: n=21 No: n=25
Supervivencia global.	Mediana: 39,0 meses (IC 95%: 12,6-65,4 meses) Al año, del 71%. A los 2 años, del 45%.		Media: 34,4 meses (rango: 1,1-75,5) Al año: 29 personas (72,5%). A los 2 años: 25 personas (62,5%). A los 3 años: 18 personas (45,0%).
Tiempo hasta la progresión.	NR	NR	NR
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR
Calidad de vida.	NR	NR	NR
SEGURIDAD.			
N.	42	44	44
Criterio.	CTCAE v.3.0	CTCAE v.3.0	CTCAE v.3.0
Eventos adversos leves.	Síndrome postembolización: n=30 (100%)	Dolor abdominal: n=29	Dolor abdominal: n=7 (18%)
		Fiebre: n=24	Fiebre: n=3 (8%)
		Fatiga: n=16	Fatiga: n=25 (63%)
		Náuseas: n=14	Náuseas/ vómitos: n=16 (40%)
		Vómitos: n=5	Úlcera gástrica: n=0
		Úlcera gástrica: n=4	Pérdida de peso: n=2 (5%)
		Diarrea: n=1	Diarrea: n=2 (5%)
			Colecistitis post-radiación: n=1 (2%)

Autor, año de publicación	Peker y cols. ¹³⁸ 2014	Paprottka y cols. ¹³⁹ 2012	Memmon y cols. ¹⁴⁰ 2012
Eventos adversos severos.	Gastritis inducida por la radiación: n=2	0	0
		Hiperbilirrubinemia: n=3 (8%)	Hipoalbuminemia: n=1 (2%)
		Aumento de AST: n=1 (2%)	Aumento de AST: n=1 (2%)
		Aumento FA: n=2 (5%)	Aumento FA: n=2 (5%)
		Linfopenia: n=15 (38%)	Linfopenia: n=15 (38%)
Mortalidad global.	NR	0	26
Mortalidad relacionada con la RE.	13 de 30 (43%) fallecidos	0	0
COMENTARIOS.	Todos los EA se produjeron y resolvieron en los primeros 30 días.		
	Pacientes con y sin metástasis extrahepáticas, no se observaron diferencias en mortalidad (44% [4/9] vs 42% [9/21]; p=0,936) ni en respuesta radiológica (33% [3/9] vs 52% [11/21]; p=0,338).		
	El porcentaje de afectación hepática sí es un factor de supervivencia (p=0,033).		
			Tiempo hasta la respuesta, por lesión: 4 meses (rango: 2,6-5,4).
			Tiempo hasta la respuesta, por paciente: 4,9 meses (rango: 1,8-5,4).
			Mayor supervivencia si ECOG=0, carga tumoral < 25%, y bilirrubina < 1,2 mg/dL

Tabla 19.a (cont.). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de Tumores Neuroendocrinos. Estudios no comparativos

Autor	Shaheen y cols¹⁴¹	Saxena y cols¹⁴²	Kennedy y cols¹⁴³
Año de publicación.	2012	2010	2008
País.	Arabia Saudí	Australia	Varios
Centros.	1 centro	Un centro	Multicéntrico (10 centros)
Diseño del estudio.	Retrospectivo.	Estudio fase II, abierto, prospectivo.	Retrospectivo.
Periodo de estudio.	Enero-2006 a marzo-2009.	Dic-2003 a febr-2009	
Fuente de financiación.	Los autores declararon no tener conflictos de intereses.	No se menciona ninguna fuente de financiación.	Se dice expresamente que el estudio no ha recibido ninguna financiación.
% pacientes perdidos.		Ninguno.	Se perdió un 7% de pacientes en el seguimiento.
Objetivo.	Definir los factores que pueden predecir una mejor respuesta de la RE-Y90 para el tratamiento de metástasis hepáticas de NETs.	Estudiar la supervivencia global, la respuesta tumoral y toxicidad de la RE en el tratamiento de las mts hepáticas de NETs.	Revisar resultados de la RE-Y90 en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de NETs procedentes de centros de Estados Unidos y Europa.
N.	25	48	148
Edad media (rango).	64,6	60 (±13)	58 (26-95)
Sexo (H/M) (%).	16/9 (64%/36%)	29/19 (60%/40%)	72/76 (49%/51%)
Estado funcional (ECOG, WHO).	WHO 2: n=14 (56%) WHO 3: n=3 (12%) Perdidos: n=8 (32%)	ECOG 0: n=24 (50%) ECOG 1: n=12 (25%) ECOG 2: n=2 (%) Desconocido: n=10 (21%)	ECOG: 0-3
Criterios de inclusión.	Enfermedad avanzada (multifocal) en hígado de NETs o pacientes con recurrencia o progresión tras cirugía, función hepática normal.	Pacientes de 18-85 años con mts hepáticas de NET no candidatas a cirugía, ECOG 0-2, sin contraindicaciones para angiografía ni cateterización visceral selectiva, con función renal y hepática normales y parámetros hematológicos normales.	Pacientes > 18 años con mts hepáticas de NETs en los que fuera posible realizar embolización arterial en caso de cesarío.

Autor	Shaheen y cols. ¹⁴¹	Saxena y cols. ¹⁴²	Kennedy y cols. ¹⁴³
Criterios de exclusión.	Shunt hepatopulmonar > 20%, RT ex-terna previa.	Shunt hepatopulmonar > 20% que no se pueda corregir.	Shunt hepatopulmonar > 20% que no se pueda corregir.
Tumor primario.	<p>NETs:</p> <p>Intestino delgado: n=6 (24%)</p> <p>Páncreas: n=13 (52%)</p> <p>Colon: n=1 (4%)</p> <p>Pulmón: n=2 (8%)</p> <p>Desconocido: n=3 (12%)</p>	<p>NETs:</p> <p>Intestino delgado: n=15 (31%)</p> <p>Páncreas: n=15 (31%)</p> <p>Colon: n=7 (13%)</p> <p>Tiroides: n=2 (4%)</p> <p>Pulmón: n=1 (2%)</p> <p>Estómago: n=1 (2%)</p> <p>Desconocido: n=7 (15%)</p>	<p>NETs:</p> <p>Intestino delgado: n=100 (67%)</p> <p>Páncreas: n=28 (19%)</p> <p>Colon: n=2 (1%)</p> <p>Tiroides: n=2 (4%)</p> <p>Pulmón: n=6 (4%)</p> <p>Ovario: n=1 (< 1%)</p> <p>Riñón: n=1 (< 1%)</p> <p>Desconocido: n=7 (7%)</p>
Histología	Bien diferenciados: n=13 (52%)	<p>Carcinoide: n=34 (71%)</p> <p>De células grandes: n=3 (6%)</p> <p>Glucagonoma: n=2 (4%)</p> <p>Ca medular de tiroides: n=2 (4%)</p> <p>VIPoma: n=1 (2%)</p> <p>Somastotatinoma: n=2 (4%)</p> <p>Insulinoma: n=2 (4%)</p> <p>Desconocido: n=2 (4%)</p> <p>Bien diferenciado: n=30 (63%)</p> <p>Moderadamente diferenciado: n=10 (21%)</p> <p>Pobremente diferenciado: n=8 (17%)</p>	<p>Carcinoide: n=121 (82%)</p> <p>De células islotes: n=15 (10%)</p> <p>Insulinoma: n=3 (2%)</p> <p>Atípico: n=3 (2%)</p> <p>Glucagonoma: n=3 (2%)</p> <p>Gastrinoma: n=2 (1%)</p> <p>VIPoma: n=1 (< 1%)</p>
Sintomatología previa a RE.	NR	NR	NR
Trombosis portal.	NR	NR	NR

Autor	Shaheen y cols. ¹⁴¹	Saxena y cols. ¹⁴²	Kennedy y cols. ¹⁴³
Número de tumoraciones en hígado.	NR	NR	NR
Localización en hígado.	Unilobar: n=8 (32%) Bilobar: n=17 (68%)	NR	NR
% afectación hepática.	≤ 33%: n=11 (44%) 33-66%: n=5 (20%) > 66%: n=9 (36%)	% medio de afectación hepática: 32% (SD=17)	Todo el hígado: n=69 (37,3%) Lóbulo derecho: n=77 (41,6%) Lóbulo izquierdo: n=33 (17,3%) Desconocido: n=7 (3,8%)
Afectación extrahepática.	Sí: n=7 (28%) No: n=18 (72%)	Sí: n=23 (48%) No: n=25 (52%)	NR
Tipo de microesferas.	Vidrio	Resina	Resina
N.º sesiones de RE.	1 sesión: n=12 (48%) 2 sesiones: n=10 (40%) 3 sesiones: n=2 (8%) 4 sesiones: n=1 (4%)	NR	1 sesión: n=115 (77,7%) 2 sesiones: n=29 (19,6%) 3 sesiones: n=4 (2,7%)
Tipo de infusión de las microesferas.		Por catéter hepático colocado a través de la femoral o braquial.	Por catéter hepático colocado a través de la femoral.
Cálculo de dosis.	Fórmula (1).	BSA	BSA
Dosis administrada/Actividad (ran-go).	Dosis media: 141 Gy (90-159).	Actividad media administrada: 1,94 GBq (SD=0,35; rango:0,92-2,9)	Actividad mediana administrada: 1,14 GBq (SD=0,53; rango: 0,33-3,33) Actividad media: 1,31
Ingreso hospitalario (Sí/No).	NR	Sí: todos, una noche.	No.
1.ª línea de tratamiento vs rescate.	Rescate.	Rescate	Rescate

Autor	Shaheen y cols ¹⁴¹	Saxena y cols ¹⁴²	Kennedy y cols ¹⁴³
Pruebas de imagen previas a RE.	CT trifásico de tórax y abdomen y gammagrafía con octreótide. FDG-PET a 7 pacientes.	CT, gammagrafía ósea, octreoscan y PET.	CT, RM, OctreoScan.
MAA-Tc99m.	Gammagrafía planar.	Gammagrafía planar	SPECT
Embolización arterial profiláctica.	Sí en los casos en los que se consideró necesaria.	Sí, en los casos en que se preveía flujo extrahepático.	Sí, cuando se consideró necesario.
Otros tratamientos previos a la RE-Y90.	Octreótide: n=20 (80%) «Operative treatment» en 12 (48%) pacientes: cirugía en 8 pacientes y RFA en 8. «Non-operative treatment» en 6 (24%) pacientes (7 embolizaciones).	Resección hepática: n=19 (40%) TAE o TACE: n=7 (15%) RFA o PEI: n=4 (8%) QT previa: n=25 (52%)	NR
Tratamientos posteriores a la RE-Y90.	5FU concomitante a la RE: 225 mg/m2 en infusión continua durante 7 días como radiosensibilizador desde el día previo a la RE. Antagonistas H2 durante 1 mes.	5FU concomitante a la RE: 225 mg/m2 en infusión continua durante 7 días como radiosensibilizador desde el día previo a la RE. Antagonistas H2 durante 1 mes.	NR
Limitaciones.	Muestra limitada. No se estudió calidad de vida.	Muestra limitada. No se estudió calidad de vida.	Retrospectivo. En los centros utilizaron diferentes pruebas de imagen para el diagnóstico antes de la RE y también diferentes para valorar la respuesta tumoral tras la RE. Diferentes criterios (WHO y RECIST) para evaluar la respuesta. No se estudió calidad de vida.

Tabla 19.b (cont.). Extracción de datos de la RE-Y90 en metástasis hepáticas de Tumores Neuroendocrinos. Estudios no comparativos

Autor, año de publicación	Shaheen y cols. ¹⁴¹ 2012	Saxena y cols. ¹⁴² 2010	Kennedy y cols. ¹⁴³ 2008
EFFECTIVIDAD.			
N.	25	48	Sobre 185 procedimientos de RE-Y90. Se perdió un 7% de pacientes en el seguimiento.
Criterios de respuesta.	mRECIST	RECIST	WHO RECIST
Respuesta objetiva.		n=26 (54%) (RP+RC)	
RC.		n=7 (15%)	5/168 (2,7%)
RP.	15 (63%) En 15 pacientes, al menos se produjo una respuesta parcial.	n=19 (40%)	112/168 (60,5%)
EE.		n=11 (23%)	42/168 (22,7%)
PE.		n=11 (23%)	9/168 (4,9%)
No evaluable.		0	0
Pruebas de imagen en el seguimiento para medir respuesta.	CT, Octreoscan. A las 3-4 semanas tras RE y después cada 3-6 meses.	CT.	CT, RM, PET, OctreoScan. A las 6 y 12 semanas de la RE, luego cada 3 meses.
Tiempo de seguimiento (rango).	Mediano: 21,7 meses (13,8-35,7).	Mediano de 41 meses (5-63 meses).	Mediano de 42 meses.
MMTT pre-RE.	NR	-	Cromogranina A, serotonina, 5-HIAA en orina de 24 horas.
MMTT post-RE.	NR	-	Sí
Tests bioquímicos.	Test de función hepática.	Test de función hepática a 1, 3 y 6 meses de la RE: incremento de la FA a los 6 meses, no cambios en la bilirrubina, ALT ni AST.	Test de función hepática.
Cambio en la sintomatología.	NR	NR	No se estudió.

Autor, año de publicación	Shaheen y cols ¹⁴¹ 2012	Saxena y cols ¹⁴² 2010	Kennedy y cols ¹⁴³ 2008
Supervivencia global.	NR	Mediana: 35 meses. Al año, 87%. A los 2 años, 62%. A los 3 años, 46%. A los 5 años, 46%.	Mediana de 70 meses en el 63,2% de los pacientes con buena respuesta radiológica.
Tiempo hasta la progresión.	NR	NR	NR
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad hepática.	NR	NR	NR
Calidad de vida.	NR	NR	NR
SEGURIDAD.			
N.	25	48	En 161 de 185 procedimientos de RE-Y90
Criterio.	NR	CTCAE v.3.0	CTCAE v.3.0
Eventos adversos leves.	Dolor abdominal, picor, fatiga, fiebre, pérdida de peso, náuseas y vómitos: n=7.	A los 6 meses: Ascitis, incremento ALT y bilirrubina: n=1* Incremento albúmina: n=7 Incremento FA: n=37 Incremento AST: n=13 Incremento ALT: n=19 Incremento bilirrubina: n=5	

ANEXO VI. ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS

En este ANEXO se presentan tabuladas las principales características de algunos de los ensayos clínicos más importantes sobre RE-Y90 en tumores hepáticos primarios o metastásicos, que se encuentran en desarrollo.

Tabla 20. Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con CHC, en marcha (a fecha de 31/07/2016)

ESTUDIO	Pacientes: N de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
<p>YES-P</p> <p>País, número de centros, período de estudio, diseño, objetivos.</p> <p>Ensayo clínico fase III. Randomizado. Multicéntrico (24 centros, en Europa). Protocolo TS-104 / NCT01887717.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de TheraSphere frente a Sorafenib en CHC no resecable con TVP.</p>	<p>N=350</p> <p>CHC avanzado con TVP. ECOG 0-1, Child-Pugh A. Afectación unilobar.</p> <p>Esperanza de vida > 3 meses.</p> <p>No mts extrahepáticas.</p> <p>No Sorafenib durante más de 4 semanas en los 2 meses previos.</p> <p>No RT externa previa.</p> <p>No trasplante previo.</p>	<p>CHC avanzado no resecable con trombosis venosa portal.</p>	<p>RE con microesferas TheraSphere.</p>	<p>Sorafenib.</p>	<p>Supervivencia global.</p>	<p>Tiempo hasta la progresión (según RECIST, mRECIST y criterios EASL).</p> <p>Tiempo hasta la progresión sintomática.</p> <p>Tiempo hasta el empeoramiento de la TVP.</p> <p>Respuesta tumoral (según RECIST, mRECIST y EASL)</p> <p>Calidad de vida (Patient outcome report, Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT-hep).</p> <p>Seguridad (Eventos adversos según la CTCAE v4.0).</p>
<p>STOP-HCC</p> <p>Ensayo clínico, prospectivo, fase III. Randomizado.</p> <p>Multicéntrico (40 centros, en el mundo). Protocolo TS-103 / NCT01556490.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de TheraSphere previo a Sorafenib frente a solo Sorafenib.</p>	<p>N=400</p> <p>ECOG 0-1, Child-Pugh ≤ 7 puntos, bilirrubina ≤ 2 mg/dl, ALT y AST < 5 U/LN (límite superior normal), creatinina ≤ 1,5 U/LN.</p> <p>Uni o bilobar.</p> <p>No candidatos a tratamientos curativos.</p> <p>No TVP.</p> <p>No mts extrahepáticas.</p>	<p>CHC no resecable.</p>	<p>RE con microesferas TheraSphere previo a Sorafenib.</p>	<p>Sorafenib.</p>	<p>Supervivencia global.</p>	<p>Tiempo hasta la progresión (según RECIST v1.1).</p> <p>Respuesta tumoral.</p> <p>Tiempo hasta la progresión sintomática.</p> <p>Calidad de vida (FACT-hep).</p> <p>Tiempo hasta la progresión no tratable.</p> <p>Seguridad.</p>
<p>TRACE³⁸</p> <p>Holanda.</p> <p>Ensayo pragmático, multicéntrico, controlado y randomizado. NCT01381211.</p> <p>Randomización: por proceso de minimización, que será estratificado por centro de tratamiento.</p> <p>Se realizará un análisis por intención de tratar.</p> <p>Tiempo de seguimiento: 2 años.</p> <p>Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la TACE vs RE-Y90 en pacientes con CHC en estadio intermedio.</p>	<p>N=140</p> <p>ECOG 0-1, Child-Pugh A o B, sin metastasis extrahepáticas, sin TVP y esperanza de vida > 3 meses.</p>	<p>CHC estadio intermedio (BCIC B).</p>	<p>RE con microesferas TheraSphere.</p>	<p>DEB-TACE (doxorubicina, un máximo de 150 mg por sesión).</p>	<p>TTP.</p>	<p>Supervivencia global.</p> <p>Respuesta tumoral, de acuerdo a los criterios mRECIST.</p> <p>Se recogerán los EA y toxicidad de acuerdo a la CTCAE v4.0.</p> <p>Se medirá la Calidad de vida mediante los cuestionarios EQ-5D, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 y SF-HLQ.</p> <p>Coste-efectividad considerando costes de tratamiento y días de ingreso hospitalario.</p>

ESTUDIO País, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos.	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variabes secundarias
SARAH ²³¹ (Sorafenib versus Radiembolisation in Advanced Hepatocellular carcinoma) Europa. Ensayo fase III, prospectivo, abierto, randomizado y multicéntrico (28 centros). NCT01482442. Objetivo: comparar la supervivencia global de pacientes con CHC avanzado tratados con sorafenib o RE.	N=440 Pacientes ≥ 18 años, con CHC estadio BCLC-C, con o sin TVP, no candidatos a tratamiento curativo, ECOG ≤ 1, buena función hepática, renal y hematológica, Child-Pugh A-B7. Sin metástasis extrahepáticas.	CHC estadio avanzado zado (BCLC C).	RE con SIR-Spheres.	Sorafenib (400 mg 2 veces al día).	Supervivencia global.	Tiempo de seguimiento mínimo 12 meses y máximo, 48 meses. SLP La respuesta tumoral se medirá mediante el RECIST, mRECIST, EASL y criterios Choi. Se recogerán los EA y toxicidad de acuerdo a la CTCAE v4.0. Se medirá la Calidad de vida mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-HCC18. Costes de la RE desde la perspectiva del hospital, coste medio por paciente desde la perspectiva del pagador, coste-efectividad incremental o ratio coste-utilidad.
SIRveNIB Asia-Pacífico y Nueva Zelanda. Ensayo fase III, abierto, controlado, randomizado y multicéntrico. NCT01135056. Objetivo: comparar la supervivencia global de pacientes con CHC intermedio o avanzado tratados con sorafenib o RE.	N=360 Pacientes con CHC no reseccable localmente avanzado.	CHC estadio intermedio o avanzado.	RE con microesferas SIR-Spheres.	Sorafenib solo.	Supervivencia global.	Supervivencia global.
SORAMIC Ensayo fase III, controlado y randomizado. Varios países europeos. NCT01126645.	N=375 Pacientes con CHC no candidatos a tratamiento curativo (ni resección ni RFA).	CHC avanzado.	RE con microesferas SIR-Spheres junto a sorafenib.	Sorafenib solo.	Supervivencia global.	Calidad de vida. Seguridad de la RE.
PREMIERE ²³⁴ EEUU. Ensayo fase II, unicéntrico NCT00956930. AP = anatomía patológica.	N=124 Pacientes con CHC no reseccable.	CHC.	RE.	TACE.	Tiempo hasta la progresión.	

Tabla 21. Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con CCH, en marcha (a fecha de 31/07/2016)

ESTUDIO	País, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
Alemania	Estudio piloto prospectivo, randomizado. Un solo centro. Cálculo de dosis de Itrio-90: BSA.	N=24, 12 en cada grupo. Pacientes \geq 18 años con CCH confinado al hígado, con al menos una lesión medible en RM, ECOG=0-1, carga tumoral \leq 50% y función hepática conservada (Child-Pugh A y B), que no sean candidatos a tratamiento curativo. Seguimiento a las 4 y 12 semanas y después, cada 3 meses.	CCH	RE con SIR-Spheres. Si progresión y no hay contraindicaciones, se podrá repetir la RE una vez más en cada lóbulo. Si hay contraindicaciones, podrá pasar a recibir TACE.	DEB-TACE Con beads de 100-300 micras. 150 mg de doxomicina. Se podrá repetir cada 6 semanas.	Supervivencia libre de progresión. Supervivencia global TTP.	Respuesta tumoral según criterios mRECIST, basado en RM. Calidad de vida.

Tabla 22. Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con metástasis hepáticas de CCR, en marcha (a fecha de 31/07/2016)

ESTUDIO	Pais, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos.	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
EPOCH	Ensayo clínico fase III. Randomizado. Multicéntrico (30 centros, en Europa). Protocol TS-102 / NCT01483027. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de TheraSphere junto a QT en segunda línea frente a QT sola, tras progresión por fracaso previo de la QT de primera línea.	N=350 Fracaso previo de la QT de primera línea. ECOG 0-1, Uni o bilobar. Fracaso previo de la QT de primera línea. Afectación \leq 50% del volumen hepático total. Creatinina \leq 2,0 mg/dl; bilirrubina 1,2 x límite superior normal; albúmina \geq 2,0 g/dl; neutrófilos \geq 1.200/mm ³ . No mts extrahepáticas. No HPT ni cirrosis. No ascitis. No VEGF en los 28 días previos. No otros tratamientos locales previos.	Metástasis hepáticas de CCR	RE con microesferas TheraSphere + QT de segunda línea o oxaliplatino o irinotecan.	Sólo QT: oxaliplatino + irinotecan.	Supervivencia libre de progresión RECIST v1.1.	Supervivencia global. Tiempo hasta la progresión sintomática. Supervivencia libre de progresión hepática. Respuesta tumoral. Calidad de vida (Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-C). Seguridad (Eventos adversos según la CTCAE v4.0).
SIRFLOX ²⁷⁵	Ensayo controlado, randomizado. Multicéntrico, con al menos 35 centros participantes de Australia, Nueva Zelanda, Israel, EEUU y Europa. NCT00724503. Fecha de registro: 25/07/2008. Análisis por intención de tratar. Randomización: se realiza utilizando el método de minimización. Objetivo: Estudiar la eficacia de la RE para el tratamiento de metástasis hepáticas de CRC con o sin evidencia de enfermedad extrahepática como primera línea de tratamiento .	N=450 Pacientes con mts hepáticas de CCR no candidatos a cirugía ni a ablación local con intención curativa, con mts extrahepáticas o sólo hepáticas (o limitada afectación extrahepática*), > 18 años, WHO 0-1, buena función hepática y renal, hematólogía normal, esperanza de vida \geq 3 meses y que no hubieran recibido QT previa para las metástasis. *menos de 5 nódulos pulmonares de \leq 1 cm o un único nódulo de \leq 1,7 cm, y afectación ganglionar de un único área anatómica < 2 cm.	Metástasis hepáticas de CCR	mFOLFOX6 + RE con SIR-Spheres como primera línea de tratamiento \pm bevacizumab FOLFOX= 5-FU/LV + oxaliplatino.	mFOLFOX6 sola \pm bevacizumab	Supervivencia libre de progresión (PFS). Tasa de respuesta tumoral (RECIST v1.0, mediante CT). Tasa de recurrencia hepática y extra-hepática, tasa de resección hepática, Calidad de vida relacionada con la salud. Los eventos adversos se medirán según CTCAE v3.0. Seguimiento de los pacientes hasta su fallecimiento o hasta al menos un período de 5 años.	Supervivencia libre de progresión hepática, Supervivencia global Tasa de respuesta tumoral (RECIST v1.0, mediante CT). Tasa de recurrencia hepática y extra-hepática, tasa de resección hepática, Calidad de vida relacionada con la salud. Los eventos adversos se medirán según CTCAE v3.0. Seguimiento de los pacientes hasta su fallecimiento o hasta al menos un período de 5 años.

ESTUDIO	País, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos.	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
FOXFIRE ²⁷⁶	<p>Inglaterra.</p> <p>Ensayo de fase III, abierto, controlado y randomizado.</p> <p>Multicéntrico, 34 centros.</p> <p>ISRCTN83867919.</p> <p>Fecha de inicio: febrero de 2012.</p> <p>Objetivo: comparar seguridad y eficacia de la RE junto a QT como primera línea de tratamiento frente a QT sola en pacientes con mCCR.</p>	<p>N=490</p> <p>Pacientes con mts hepáticas de CCR no candidatos a cirugía ni a ablación local con intención curativa, > 18 años, WHO de 0-1, buena función hepática, renal y hematología normal, esperanza de vida > 3 meses, que no hubieran recibido QT por las metástasis.</p>	<p>Metástasis hepáticas de CCR</p>	<p>OxMdG + 1 sesión de RE con SIR-Spheres como primera línea de tratamiento ± bevacizumab o cetuximab (a partir del 1.º ciclo, por posibles interacciones con el efecto radioterápico)</p>	<p>OxMdG sola (oxaliplatino, 5-FU y ácido folínico) ± bevacizumab o cetuximab</p>	<p>Supervivencia global.</p>	<p>Supervivencia libre de progresión (PFS).</p> <p>PFS específica hepática.</p> <p>Respuesta tumoral.</p> <p>Los EA se valorarán según el CT-CAE v3.0.</p> <p>Los PROs, de acuerdo al EORTC QLQ-C30 y al EORTC QLQ-LMC21.</p> <p>La calidad de vida se mide por el EQ-5D.</p> <p>Coste-efectividad: cuestionario de evaluación económica que se pasa en el momento inicial y al año para estudiar los beneficios de aplicar la RE.</p>
FOXFIREGlobal TM trial ^{277,278}	<p>Fecha prevista de finalización: dic-2014.</p> <p>Se está desarrollando en Australia, Nueva Zelanda, Asia, Europa, Oriente Medio y EEUU.</p> <p>Ensayo controlado, randomizado, multicéntrico.</p> <p>RE como primera línea de tratamiento.</p> <p>En algunos pacientes, además, se utilizará el bevacizumab.</p> <p>Objetivo: estudiar la eficacia de la RE junto a QT frente a la QT sola en pacientes con metástasis hepáticas de CCR.</p>	<p>Pacientes con mts hepáticas de CCR no operables. Es una continuación del SIR-FLOX, con criterios de selección de pacientes similares tanto al SIRFLOX como al FOXFIRE para poder unificar las muestras y tener una población mayor con la que obtener resultados con suficiente potencia estadística.</p>	<p>Metástasis hepáticas de CCR</p>	<p>mFOLFOX6 + RE con SIR-Spheres ± bevacizumab</p>	<p>mFOLFOX6 sola ± bevacizumab</p>	<p>Tiempo hasta la progresión (TTP).</p>	<p>Tiempo hasta la progresión hepática (TTLP).</p> <p>Supervivencia global.</p> <p>Respuesta global al tratamiento siguiendo los criterios mRECIST.</p> <p>Toxicidad y eventos adversos.</p> <p>Calidad de vida.</p> <p>Costes relacionados con el tratamiento.</p>

ESTUDIO	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
<p>inSIRT Ensayo fase II. NCT01098422. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de RE con esferas de resina junto a QT en segunda línea frente a QT sola, tras progresión por fracaso previo de la QT de primera línea.</p>		Metástasis hepáticas de CCR	RE con SIR-Spheres			
<p>SIR-step Ensayo fase III. NCT01895257 Objetivo: comparar la efectividad de la RE en combinación con QT de mantenimiento en pacientes con metástasis hepáticas de CCR con enfermedad estable tras QT de primera línea.</p>		Metástasis hepáticas de CCR	RE con SIR-Spheres con 5FU/LV ± bevacizumab	5FU/LV ± bevacizumab		