



# Radioembolización de los tumores hepáticos

## Estándar del procedimiento

### 1. Concepto y descripción

La Radioterapia Interna Selectiva (de sus siglas en inglés *Selective Internal Radiotherapy, SIRT*), conocida en nuestro medio como Radioembolización, es una forma de braquiterapia intraarterial que se utiliza para el tratamiento de los tumores hepáticos, primarios o metastásicos. Mediante esta técnica, un elevado número de microesferas cuyo tamaño oscila entre las 20 y las 40  $\mu$ , se inyectan, de manera selectiva o no, a través de un catéter o microcatéter en las arterias hepáticas. El pequeño tamaño de las microesferas permite que queden alojadas en el lecho pre-capilar. Así se consigue que lleguen con precisión hasta el tumor a través de la vasculatura hepática y queden atrapadas dentro del sistema vascular tumoral donde quedarán implantadas de manera permanente, evitando el paso de las microesferas a la circulación venosa.

Una vez liberadas, circularán por la vasculatura hepática hasta quedar alojadas en el lecho tumoral. A partir de este momento se liberan dosis de radiación muy elevadas que actuarán preferentemente frente al tumor, preservándose al máximo el parénquima hepático sano.

El  $^{90}\text{Y}$  es un emisor  $\beta$  puro con una energía elevada (0,97 MeV) y escaso poder de penetración en el tejido (media 2,5 mm; máximo 11 mm), que actúa durante un tiempo limitado, con una vida media corta (64,1 horas = 2,67 días; pasado este tiempo, decae a  $^{90}\text{Zr}$ , elemento estable) haciendo que sea el agente ideal para el hígado. Ese bajo poder de penetración, (2,5 mm) hace que la mayor parte de la radiación emitida por el itrio actúe directamente contra el tejido tumoral, haciéndolo de modo muy reducido en el parénquima hepático normal. Con este sistema se pueden administrar dosis locales extremadamente altas (entre 100 y 1.000 Gy), a diferencia de la radiación externa tradicional (< 30 Gy), donde las dosis están limitadas para impedir disfunciones hepáticas graves.

Las microesferas utilizadas pueden ser de resina o de vidrio según marca comercial utilizada, marcadas con el isótopo Itrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ). En la Unión Europea, y en otros países, han sido aprobadas para el tratamiento de tumores hepáticos no resecables, primarios o secundarios. La evidencia acumulada apoya la seguridad y eficacia de la

Radioembolización para el manejo de tumores hepáticos en aquellos pacientes con enfermedad predominantemente hepática

## 2. Indicaciones

### Selección de pacientes

La selección de pacientes para radioembolización de tumores hepáticos no resecables pasa por la verificación de los criterios de inclusión que han de cumplir los candidatos:

- > 18 años
- Expectativa de vida > 3 meses
- ECOG: 0-2 / Karnofsky > 60%
- Ausencia de ascitis
- Adecuada vascularización hepática (téngase en cuenta tratamientos previos con agentes antiangiogénicos)
  - Capecitabina: suspender tratamiento 4 semanas antes
  - Sorafenib: suspender tratamiento 2 semanas antes
- Buen estado funcional, con una adecuada función hepática y aceptable función renal
  - Leucocitos >2,500/ $\mu$ L
  - Neutrófilos >1,500/ $\mu$ L
  - Plaquetas >100,000/ $\mu$ L
  - Bilirrubina total <2.0 mg/dL (<34  $\mu$ mol/L)
  - Albumina >3.0 g/dL
  - AST (SGOT)/ALT (SGPT) <5 x institucional ULN
  - Creatinina <2.0mg/dL
- El paciente ideal sería aquel con una carga tumoral < 50%, Okuda 1 y Child-Pugh A

### Indicaciones de la radioembolización

- Pacientes con afectación hepática única o enfermedad predominantemente hepática. Son los mejores candidatos.
  - En combinación con QT sistémica:
    - Para tratamiento de metástasis colorrectales, con origen en tumores neuroendocrinos y cáncer de páncreas (1ª línea, 2ª línea, ...n-línea)
  - Como monoterapia, en cualquier línea de tratamiento en:
    - Metástasis colorrectales y otras lesiones metastásicas (pacientes quimiorrefractarios)
    - Hepatocarcinoma
    - tratamientos de rescate
- Colangiocarcinoma.
- Reducción potencial del estadiaje para resección o ablación
- Pacientes que no pueden ser quimioembolizados
- Pacientes con mal pronóstico para quimioembolización: BCLC B con enfermedad multinodular, bilobar o BCLC C

- Pacientes quimioembolizados en los que la enfermedad continúa progresando.
- Pacientes refractarios a otros tratamientos de quimioterapia o de quimioembolización.

### 3. Contraindicaciones

#### a.- Absolutas:

- 1- Contraindicaciones a la angiografía:
  - Coagulopatía incorregible.
  - Insuficiencia renal severa.
  - Reacción alérgica severa a los contrastes iodados.
  - Arteriopatía periférica severa que impida el acceso arterial.
- 2- Enfermedad extrahepática que comprometa inmediatamente la vida.
- 3- Fuga gastrointestinal no corregible.
- 4- Shunt hepato-pulmonar > 20%

#### b.- Relativas:

- 1- Trombosis portal.
  - Los pacientes con trombosis de la vena porta principal tienen mal pronóstico. Los pacientes con Child-Pugh A y trombosis de la vena porta principal pueden ser tratados con seguridad.
  - La Radioembolización no está contraindicada en la trombosis lobar ni segmentaria (9)
- 2- Pobre reserva hepática:
  - Bilirrubina total > a 2 mg/dl)
  - El riesgo puede ser disminuido por la Radioembolización selectiva.
- 3- Mal estado general.
  - ECOG >2.
- 4- Obstrucción biliar
  - El riesgo de complicaciones infecciosas es significativamente mayor en pacientes con compromiso del esfínter de Oddi.

### 4. Requisitos estructurales

#### a. Personal

##### - Médico responsable

La realización de este tipo de procedimientos requiere que el médico responsable tenga como mínimo la siguiente capacitación:

- Médico Especialista

- Haber realizado al menos 1 año de formación en la realización de procedimientos intervencionistas endovasculares. Durante este periodo debe haber realizado al menos 30 procedimientos de embolización tumoral, de los cuales al menos 20 deberán haber sido como primer operador.
- El Médico responsable del procedimiento deberá tener conocimientos suficientes sobre:
  - Indicaciones y contraindicaciones del procedimiento
  - Valoración del paciente previa y posterior al procedimiento
  - Posibles complicaciones y su manejo
  - Técnica, interpretación y manejo de los medios de imagen que se han de usar para guiar los procedimientos.
  - Radioprotección. Imprescindible estar en posesión del “Segundo nivel de formación en protección Radiológica”.
  - Farmacología de los agentes de contraste, y manejo de sus posibles complicaciones.
  - Técnica del procedimiento y materiales que se van a usar.
  - Fisiología hepática.
  - Anatomía arterial hepática y portal, así como de los vasos espláncnicos y de las posibles ramas de suplencia hepática

El profesional que dirija este tipo de procedimientos deberá mantener su competencia en su realización practicando al menos 15 procedimientos anuales. En caso de perder práctica deberá realizar un periodo de reciclaje realizando la técnica con supervisión.

#### - Otro personal médico

Es necesaria la colaboración de un segundo médico. Igualmente, es pertinente la presencia de otros médicos para cumplir con los requisitos de la formación de residentes o de otros especialistas.

Puede ser necesaria la presencia de un anestesista o un médico con experiencia en la sedación según el caso y la situación clínica del paciente.

Un médico especialista en Medicina Nuclear.

#### - Personal sanitario auxiliar

En todos los procedimientos es imprescindible contar con:

- Dos diplomados en enfermería con alta cualificación y formación en procedimientos intervencionistas endovasculares que deben poseer conocimientos radiológicos generales y formación en las enfermedades vasculares, digestivas, oncológicas, etc que se tratan en estos servicios. Deberán asumir el manejo inicial del paciente, su preparación mental, asistencia a la obtención del consentimiento informado y supervisión del

procedimiento. El DUE encargado de instrumentar en los procedimientos intervencionistas deberá tener experiencia en cuidados críticos, reanimación cardiopulmonar urgente, conocimientos en medicación anestésica, sedantes y medicación cardiovascular, habilidad en instaurar vías intravenosas, experiencia en instrumentación en intervencionismo, conocimiento de los materiales y de las técnicas de radiología vascular intervencionista.

- Un Técnico Especialista en Radiodiagnóstico con formación en técnicas intervencionistas, principios y técnica de la imagen radiológica y angiografía, sustracción digital, sistemas de inyección de contraste, manipulación digital de imágenes y PACS. Será el responsable del cuidado y mantenimiento del equipamiento radiológico. Deberá participar junto con el médico en el control de la seguridad en la radiación del paciente y personal expuesto a las radiaciones ionizantes.

b. Medio físico

El ámbito donde se realizara este procedimiento es la sala de angiografía por sustracción digital, que idealmente deberá estar equipada con:

- Arco isocéntrico, intensificador de imagen, cadena de TV de alta resolución y generador de alta frecuencia.
- Equipo para monitorización, reanimación y soporte vital.
- Sala de preparación y curas postoperatorias que tendrá que disponer de salidas de O<sub>2</sub>, NO y vacío.

c. Material

- Agujas de punción arterial (16-18 G)
- Introdutor con válvula antireflujo (4, 5, 6 Fr)
- Guías
- Catéteres: cobra (4 o 5 Fr); sidewinder (4 y 5 Fr) y microcatéter 2.8 Fr
- Materiales de embolización diferentes.
- Contraste yodado no iónico.
- Cierres arteriales percutáneos (opcional).
- Fármacos: vasodilatadores, antieméticos, morfina, lidocaina.

## 5. Descripción del procedimiento y sus variables

La Radioembolización es un procedimiento complejo de gestión multidisciplinar, incluyendo la selección y el cuidado de los pacientes, el estudio anatómico detallado y el cálculo de dosis, el tratamiento post-intervención, incluido la distribución y la

selección del tratamiento sistémico, el adecuado seguimiento del paciente así como las posibles complicaciones que puedan surgir como consecuencia de dicho tratamiento.

Para cada paciente, deben seguirse determinados pasos.

**1. Evaluación clínica:** Los pacientes considerados para Radioembolización deben tener un cáncer de hígado primario o metastásico irresecable, masa tumoral confinada al hígado y una expectativa de vida de al menos 3 meses.

La selección del paciente debe incluir:

- Historia clínica, examen físico y valoración del estado funcional.
- Estudios de laboratorio: Hemograma completo, estudio de coagulación, urea, creatinina, iones, test de función hepática, albumina, LDH, TP, marcadores tumorales (CEA, AFP).

**2. Diagnóstico de imagen adecuado:** en primer lugar, es crucial valorar y descartar una propagación extrahepática del tumor ya que los pacientes con una propagación extrahepática extensa deben ser tratados con un enfoque más sistémico que loco-regional.

El estudio previo debe incluir una TC multifásica y/o una RM con realce paramagnético del hígado para la valoración del volumen tumoral y no tumoral, la permeabilidad de la vena porta y la extensión de la enfermedad extrahepática.

Para tumores con una alta tasa de metabolismo de la glucosa una tomografía por emisión de positrones con fluodesoxiglucosa  $^{18}\text{F}$  (PET-FDG/TC) de todo el cuerpo puede también ser muy útil.

**3. Angiografía con cateterización visceral selectiva y simulacro de terapia con macroagregados de albumina marcada con  $^{99}\text{Tc}$ .**

Una vez que el paciente ha sido seleccionado como candidato para la Radioembolización, se debe realizar como primer paso una evaluación angiográfica.

Es de sobra conocido que la anatomía del sistema mesentérico y el lecho arterial hepático varían de manera considerable.

Para realizar cualquier procedimiento transarterial terapéutico en el hígado de una manera segura y eficaz, se debe estar familiarizado con la anatomía arterial hepática. Esto es especialmente importante porque la propagación distópica de las microesferas hacia otros lugares viscerales extrahepáticos, tales como el estómago, el duodeno o el páncreas, puede llevar asociado el riesgo de daño grave por radiación que produce dolor, ulceración y posible perforación, pancreatitis, colecistitis, necrosis de la piel y otras complicaciones por radiación no deseadas.

Para evitar la propagación distópica en ocasiones se tiene que llevar a cabo una embolización de arterias como la gastroduodenal, la hepática derecha, ramas pancreático duodenales y la cística, si procede.

La angiografía debe ser realizada con macroagregados de albumina marcada con  $^{99}\text{Tc}$  inyectado en la arteria hepática de manera similar a su aplicación durante el

tratamiento con microesferas. Se recomienda la embolización profiláctica de todos los vasos extrahepáticos a la hora de la valoración con la albumina marcada para evitar el depósito extrahepático de microesferas.

Se debe realizar la gammagrafía antes de que transcurra una hora desde la inyección de los macroagregados de albumina para prevenir los falsos positivos en la actividad extrahepática por la liberación de tecnecio.

#### **4. Planificación de la terapia y cálculo de la actividad**

La planificación de la terapia incluye definir el volumen del objetivo para el tratamiento y garantizar la seguridad del proceso anteriormente expuesto. La combinación de imágenes morfológicas (TC y RM) con imágenes funcionales (PET/TC, SPECT/TC), proporciona la información más fiable para determinar qué partes del hígado necesitan ser tratadas.

Los tratamientos pueden ser:

- Bi-lobar (todo el hígado)
  - Preferido si hay afectación bilobar.
  - Microcatéter en la A. Hepática propia.
- Lobar (secuencial)
  - Incrementa la seguridad cuando la reserva hepática es baja.
  - Tratamiento lobar por separado, con un plazo máximo de 6 semanas entre uno y otro.
- Superselectivo
  - Localizado si la lesión es única.
  - Permite manejar mayores dosis al tejido tumoral.

Los tratamientos secuenciales, realizados en sesiones diferentes, así como los ultra selectivos, suelen ser más seguros que un tratamiento en una sola sesión de todo el hígado.

#### **Calculo de la actividad.**

El cálculo de la actividad, tanto con las microesferas de vidrio de  $^{90}\text{Y}$  como con las de resina (en este caso los dos métodos recomendados son el de superficie corporal y el de partición), se determina mediante complejas formulas. Habitualmente estos cálculos son llevados a cabo por los médicos especialistas en medicina nuclear, y no suelen ser realizados por los radiólogos vasculares intervencionistas.

#### **Medicación requerida**

Para una mejor tolerancia a la Radioembolización, es recomendable la administración de algunos medicamentos.

- Profilaxis de la ulcera gastroduodenal: Se recomienda tomar un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, etc) una semana antes del procedimiento y continuarlo hasta 4 semanas después del tratamiento.

- Profilaxis antinauseas: Los antieméticos tipo Ondansetron están recomendados antes y después del tratamiento para reducir las náuseas postratamiento. (Con las microesferas de vidrio solo se utilizarán si hay síntomas).
- Profilaxis del síndrome postembolización: El paciente sometido a radioembolización puede experimentar fiebre, malestar y letargo debido a la radiación y al efecto embólico de la radioembolización en la neovascularización tumoral. Se recomienda tomar corticoides orales, tipo dexametasona con dosis de 4 mg, dos veces al día, durante 3 días, comenzando el día del tratamiento.
- Control del dolor. Durante la terapia puede usarse una infusión lenta de analgesia, tipo Petidina, junto a la administración de esteroides. En algunos casos puede ser necesaria la administración de analgésicos durante la primera semana del tratamiento para el manejo del dolor.
- Además, antes del procedimiento, la administración de dosis altas de corticoides por vía intravenosa, puede resultar muy beneficioso para tolerar mejor la administración del tratamiento.

### **Inyección de la actividad calculada.**

La actividad calculada se inyecta después de confirmar que no hay nuevos vasos conectados al tracto gastrointestinal. Esta confirmación se hace mediante fluoroscopia, llevada a cabo por el radiólogo intervencionista en la sala de angiografías, donde también se realizará la infusión terapéutica.

El catéter se debe colocar básicamente en la misma posición que la usada en la arteriografía de la planificación, cuando se inyectaron los macroagregados de albumina.

Dependiendo del tipo de microesferas utilizadas, se utilizarán los sets específicos, suministrados por cada fabricante, para su correcta administración. La preparación de estos sets y el método de inyección se explican detalladamente en los respectivos manuales de instrucciones.

Durante la infusión de las microesferas de vidrio, no es posible realizar un rastreo directo de la distribución de las mismas y, normalmente, no es necesario. Sin embargo cuando se utilizan las esferas de resina, se puede tener un control radioscópico durante la infusión, lo que permite un control del flujo vascular durante todo el procedimiento. En este caso, el radiólogo debe estar permanentemente controlando con fluoroscopia para asegurarse que las microesferas de resina se administran solo al hígado, y si hay reflujo hacia la arteria; esto puede producir la llegada de las esferas hacia estructuras extrahepáticas, dando lugar a complicaciones importantes debidas a la radiación.

Terminada la infusión de las microesferas, es recomendable realizar una gammagrafía para detectar la radiación de frenado (bremsstrahlung), durante las primeras 24 horas después de la aplicación para documentar la distribución de éstas dentro del hígado y tener la seguridad de que no se produzca captación extrahepática.



## 6. Cuidado del paciente

### a. Antes del procedimiento

Se ha descrito en el apartado anterior.

### b. Durante el procedimiento

Se ha descrito en el apartado anterior.

### c. Después del procedimiento

El calendario de seguimiento varía según el plan de tratamiento para cada paciente.

Se recomienda monitorización continuada de las pruebas de función hepática, durante los dos primeros meses cada 15 días.

Las imágenes abdominales y de cuerpo entero se deben realizar para la evaluación de la respuesta y de las metástasis extrahepáticas con una secuencia que difiere según el tipo de tumor y el plan de tratamiento individual (entre 3 y 6 meses).

## 7. Informe

Se debe emitir siempre un informe del procedimiento en el que se harán constar: los hallazgos en las técnicas de imagen antes del procedimiento, la descripción del procedimiento, el resultado, las complicaciones o efectos adversos si los hubiera, y cualquier incidencia o información pertinente.

Se deberá realizar una anotación en la historia clínica que incluya al menos la descripción del procedimiento y las complicaciones o efectos adversos si los hubiera. También se deben incluir las instrucciones postprocedimiento.

## 8. Complicaciones

### **1. Complicaciones extrahepáticas:**

- Neumonitis por radiación.
- Complicaciones gastrointestinales y pancreáticas (Ulceración, perforación gástrica o duodenal, Pancreatitis por radiación, Gastritis por radiación).

### **2.- Complicaciones intrahepáticas:**

- Hepatitis por radiación.

- Enfermedad veno-oclusiva.
- Fibrosis hepática.
- Complicaciones de la vía biliar: bilomas, estenosis y dilataciones de los conductos biliares, quistes biliares, colangitis, colecistitis e infarto en la vesícula biliar.

Efectos agudos más comunes	Grado 2	Grado 3	Presentación	Tratamiento
<b>Constitucional total</b>	43%	1%		
<b>Pérdida de Peso</b>	3%	0%	0-7d post tratamiento	Antieméticos, dosis bajas de esteroides 7 días
<b>Fatiga</b>	37%	1%	0-14 d post tratamiento	Dosis bajas de esteroides 7 días
<b>Fiebre</b>	2%	0%	0-3 post tratamiento	Paracetamol entre 3 y 7 d
<b>Gastrointestinal total</b>	25%	5%		
<b>Nausea</b>	9%	1%	0-3 post tratamiento	Antieméticos, dosis bajas de esteroides 7 días
<b>Emesis</b>	6%	1%	0-3 post tratamiento	Antieméticos, dosis bajas de esteroides 7 días
<b>Dolor</b>	11%	2%	0-14 d post tratamiento	Analgésicos
<b>Úlcera</b>	Media 5% (0%) (20%)		Nausea y dolor pasados 14 d tratamiento	Embolización profiláctica de la GDA, y de las a. gástricas
<b>Radiocolecistítis</b>	< 1%		Dolor abdominal persistente	Evitese la a. cística
<b>Absceso Hepático</b>	< 1%		Dolor abdominal, síntomas de sepsis	Profilaxis antibiótica
<b>Radiopancreatítis</b>	16%	2%	Dolor abdominal, elevación enzimática, característica de la pancreatitis	Tratamiento de soporte
<b>Hepatitis rádica</b>	Media <1% (0% - 4%)		Ascitis porgresiva y elevación de la fosfatasa alcalina, AST, ALT y ±bilirrubina total	Esteróides, tratamiento de soporte
<b>Radioneumonitis</b>	< 1%		Puede ser asintomática, pero en casos graves puede progresar hacia un síndrome agudo de distress respiratorio	Esteróides, tratamiento de soporte

## 9. Control de calidad

Efectos secundarios graves y niveles tolerables:

Efectos	Incidencia	Características	Prevención Acción
<b>Radiogastritis, duodenitis</b>	1 -2% grado 3-4	Inmediata, severa y con dolor continuo	
<b>Radiopancreatitis</b>	< 1%	Inmediata, severa y con dolor continuo	Técnica meticulosa y adecuada embolización profiláctica
<b>Radiocolecistitis</b>	< 1%	Dolor en cuadrante superior derecho	Puede requerir colecistectomía
<b>Hepatitis por radiación (RILD)</b>	< 1%	Exceso de radiación en parénquima hepático; aparición típica 30 hasta 90 días después del tratamiento; incremento valores hepáticos, HT portal, fibrosis eventual	Precisión en los cálculos dosimétricos; reducción de la actividad en pacientes con función hepática reducida.
<b>Radioneumonitis</b>	Inexistente desde que se hace el estudio de shunt	Exceso de radiación liberada en los pulmones	Estudio de shunt de rutina, manteniendo la dosis por debajo de los 30Gy

Efectos secundarios leves y niveles tolerables:

Efecto	Incidencia	Prevención
<b>Fiebre</b>	> 50%	Ninguna en especial
<b>Dolor Abdominal</b>	≈ 50% ≈ 10% grado 3-4	Si intenso, Analgesia oral
<b>Nausea</b>	≈ 40% < 5% grado 3-4	Antieméticos profilácticos
<b>Fatiga</b>	≈ 40% < 5% grado 3-4	Adecuada hidratación; esteroides orales profilácticos
<b>Alteración Valores Función hepática</b>	≈ 20 – 40%	Resolución en días (ALT, AST) semanas (Bilirrubina)

## 10. Bibliografía recomendada

1. Bilbao JI, Reiser MD. Liver Radioembolization with 90Y Microspheres. Medical Radiology. Diagnostic Imaging. Springer 2008
2. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B et al. Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007; 30: 571–92.
3. 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 (REBOC). International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics. 2007;68: 13–23.
4. Liu DM, Salem R, Bui JT, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver-directed therapy. J Vasc Interv Radiol. 2005;26:911-35.
5. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al on behalf of European Network on Radioembolization with yttrium-90 resin Microspheres (ENRY). Survival after 90Y resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across BCLC stages: A European evaluation. Hepatology. 2011; 54: 868–878.
6. Coldwell D, Sangro B, Wasan H et al. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: an international working group report. Am J Clin Oncol. 2011; 34: 337–41.
7. Tsai AL, Burke CT, Kennedy AS et al. Use of yttrium-90 microspheres in patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2010; 21:1377–1384
8. Iñarrairaegui M, Thurston KG, Bilbao JI et al. Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2010; 21: 1205–1212.
9. Coldwell D, Sangro B, Salem R et al. Radioembolization in the treatment of unresectable liver tumors: experience across a range of primary cancers. Am J Clin Oncol. 2010 Nov 30; ePub doi: 10.1097/COC.0b013e3181f47923.

Autores

Ponente: Agustín García

Revisión: José Luis del Cura, Elena Escalante, Rocío González, Hortensia Montes, Teresa Moreno, Luis Jesús Zurera.