

Trabajo de Final de Grado

Revisión sistemática Radioembolización mediante Y90 u Ho-166 para el tratamiento del HCC

Systematic review: Radioembolization using
Y90 or Ho-166 for the treatment of HCC.

Autor: Alba Laín Tortosa

Director: Dr. José Andrés Guirola Ortiz



Universidad Zaragoza

Facultad de Medicina de Zaragoza

03 de mayo de 2025

Índice

1. Introducción.....	4
1.1. Presentación del Carcinoma Hepatocelular: Epidemiología, Etiología y Pronóstico	4
1.1.1. Factores de Riesgo Emergentes y su Impacto en la Epidemiología del HCC.....	5
1.1.2. Mecanismos Moleculares de la Carcinogénesis Hepática.....	6
1.2. Opciones Terapéuticas Actuales y sus Limitaciones	7
1.2.1. Limitaciones en la Detección y Diagnóstico Precoz del HCC.....	9
1.2.2. Desafíos en la Terapia Sistémica: Resistencia y Biomarcadores Predictivos	9
1.2.3. Estrategias en Desarrollo: Terapias Genéticas y Nanomedicina.....	10
1.2.4. Protocolo diagnóstico.....	10
1.3. Descripción de la radioembolización como alternativa de tratamiento.....	11
1.3.1. Evolución de la radioembolización en la última década	11
1.3.2. Descripción sobre su uso	12
1.3.3. Consideración de costos y accesibilidad	14
1.3.4. Mayor énfasis en biomarcadores y selección de pacientes	15
1.3.5. Radioembolización en combinación con otras terapias.....	16
1.4. Justificación de la necesidad de una revisión sistemática.....	17
1.5. Limitaciones de los estudios previos sobre radioembolización	20
2. Metodología.....	21
2.1. Diseño de la Revisión: Tipo de estudios incluidos	21
2.2. Estrategia de búsqueda	22
2.2.1. Bases de datos a utilizar.....	22
2.2.2. Términos para la búsqueda bibliográfica	22
2.2.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	25
2.3. Selección de estudios	27
3. Resultados.....	27
2.3.2. Evaluación de Sesgos.....	33
4. Discusión	37
5. Conclusiones	42
6. Referencias bibliográficas	45

Resumen

Introducción

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tipo de tumor primario más común del hígado, representando entre el 75% y el 85% de todas las enfermedades hepáticas. En todo el mundo, el HCC se posiciona como la tercera causa principal de fallecimiento asociada al cáncer y su incidencia sigue en crecimiento, particularmente en naciones donde la hepatitis viral continúa siendo un asunto de salud pública de gran relevancia. La radioembolización mediante Ytrio-90 (Y-90) y Holmio-166 (Ho-166) ha surgido como una opción prometedora para el tratamiento del HCC, aunque con diferencias en eficacia, seguridad y aplicabilidad.

Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de la radioembolización con Y-90 y Ho-166 en el tratamiento del HCC, proporcionando una síntesis actualizada y rigurosa de la evidencia disponible para guiar la práctica clínica y futuras investigaciones.

Materiales y Métodos

Para ello, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Web of Science y Embase, utilizando términos clave relacionados con el HCC y la radioembolización. Se incluyeron estudios publicados entre enero de 2013 y diciembre de 2024, que evaluaran la radioembolización con Y-90 o Ho-166 en pacientes adultos con HCC.

Resultados

Los resultados de los estudios incluidos en la revisión muestran que la radioembolización con Y-90 ofrece una mejora significativa en la supervivencia global en comparación con la quimioembolización transarterial (TACE).

La combinación de radioembolización con terapias sistémicas, como inhibidores de tirosina quinasa (TKI) o inmunoterapia, también ha mostrado resultados prometedores. En cuanto a la toxicidad, la radioembolización posee un perfil más favorable en comparación con la TACE, mostrando menos incidencia de efectos adversos graves.

Conclusiones

La evidencia señala que la radioembolización con Y-90 y Ho-166 es una opción terapéutica viable y efectiva para el tratamiento del HCC, especialmente en pacientes con enfermedad intermedia y avanzada. Sin embargo, se requieren más estudios comparativos directos y seguimiento a largo plazo para consolidar estas recomendaciones.

Abstract

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary tumor of the liver, accounting for 75% to 85% of all liver disease. Worldwide, HCC ranks as the third leading cause of cancer-related death and its incidence continues to grow, particularly in nations where viral hepatitis continues to be a major public health issue. Radioembolization using Yttrium-90 (Y-90) and Holmium-166 (Ho-166) has emerged as a promising option for the treatment of HCC, albeit with differences in efficacy, safety and applicability.

This systematic review aims to evaluate the efficacy, safety, and clinical applicability of radioembolization with Y-90 and Ho-166 in the treatment of HCC, providing an up-to-date and rigorous synthesis of the available evidence to guide clinical practice and future research.

Materials and Methods.

For this purpose, a comprehensive search was performed in databases such as PubMed, Web of Science and Embase, using key terms related to HCC and radioembolization. We included studies published between January 2013 and December 2024, evaluating radioembolization with Y-90 or Ho-166 in adult patients with HCC5.

Results

The results of the studies included in the review show that radioembolization with Y-90 offers a significant improvement in overall survival compared to transarterial chemoembolization (TACE).

The combination of radioembolization with systemic therapies, such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or immunotherapy, has also shown promising results. In terms of toxicity, radioembolization has a more favorable profile compared to TACE, showing less incidence of serious adverse effects.

Conclusions

The evidence indicates that radioembolization with Y-90 and Ho-166 is a viable and effective therapeutic option for the treatment of HCC, especially in patients with intermediate and advanced disease. However, further head-to-head comparative studies and long-term follow-up are required to consolidate these recommendations.

1. Introducción

1.1. Presentación del Carcinoma Hepatocelular: Epidemiología, Etiología y Pronóstico

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tipo de tumor primario más común del hígado, representando entre el 75% y el 85% de todas las enfermedades hepáticas. En todo el mundo, el HCC se posiciona como la tercera causa principal de fallecimiento asociada al cáncer y su incidencia sigue en crecimiento, particularmente en naciones donde la hepatitis viral continúa siendo un asunto de salud pública de gran relevancia (Llovet et al., 2021).

Se calcula que anualmente se identifican más de 900,000 nuevos casos de HCC, con una tasa de mortalidad casi equivalente, lo que evidencia la severidad de esta enfermedad y la falta de tratamientos curativos eficaces en fases avanzadas (Zou et al., 2019).

Tabla 1. Factores epidemiológicos relacionados al carcinoma hepatocelular (Parodi, 2017)

	Grupo con Cirrosis n=38	Grupo sin Cirrosis n=29	Valor P	Odds Ratio	IC 95 %	
					LI	LS
Edad (años)	66.3 ±11	62.9 ±14	0.22	-	-	-
VHB	13 (19.4 %)	6 (9.0 %)	0.22	1.99	0.70	6.11
VHC	3 (4.5 %)	0 (0 %)	0.08 §	1.83	1.46	2.29
Diabetes Mellitus	5 (7.5 %)	5 (7.4 %)	0.64	0.72	0.19	2.80
IMC >30 kg/m²	4 (6.0 %)	3 (4.5 %)	0.98	1.02	0.21	4.96
DM + IMC>30 kg/m²	1 (2.6 %)	14 (20.9 %)	<0.001*	0.029	0.0035	0.24
Hábito alcohólico	5 (7.5 %)	0 (0%)	0.04 § *	1.88	1.49	2.37
Etiología no establecida	7 (10.4 %)	1 (1.5 %)	0.06	6.32	0.73	54.65

El hábito alcohólico y la combinación de diabetes y obesidad son factores que difieren significativamente entre los grupos con y sin cirrosis (Tabla 1). Otros factores como la edad, VHB, VHC, y la etiología no establecida no muestran diferencias estadísticamente significativas, aunque algunos tienen tendencias que podrían ser relevantes en estudios con muestras más grandes

La distribución geográfica del HCC se ve afectada por elementos epidemiológicos y etiológicos que lo originan. En Europa y América del Norte, los principales factores causantes de enfermedades hepáticas son el virus de la hepatitis C (VHC), el consumo de alcohol y la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). En contraste, en las regiones de Asia y África subsahariana, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es más frecuente, con índices de incidencia mayores (Yang et al., 2019).

La causa del HCC tiene una estrecha relación con enfermedades crónicas del hígado, especialmente las que llevan a la cirrosis. La infección crónica por VHB es la causa principal de HCC en zonas endémicas de Asia y África, dado que este virus tiene la habilidad de provocar hepatocarcinogénesis incluso sin cirrosis, gracias a su habilidad para incorporarse al ADN del anfitrión y fomentar la inestabilidad genómica (Bruix et al., 2016).

En contraste, el VHC es el factor de riesgo principal en Europa, América del Norte y Japón, presentando un riesgo elevado de HCC en pacientes que han desarrollado cirrosis. Con el progreso de los tratamientos antivirales de acción directa contra el VHC, la incidencia de HCC asociada a este virus ha empezado a reducirse en ciertos países, pero continúa siendo una inquietud en grupos no tratados o con patología hepática avanzada (Forner et al., 2018). En años recientes, la enfermedad hepática metabólica, en particular la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), ha surgido como un factor relevante de HCC, especialmente en Norte América.

La EHNA está vinculada con la inflamación crónica y el estrés oxidativo en el hígado, lo que promueve la evolución hacia la cirrosis y el surgimiento de HCC, incluso si no se presenta fibrosis avanzada en ciertos casos (Younossi et al., 2019). El consumo excesivo de alcohol también representa un factor de riesgo importante y favorece la aparición de HCC en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica, particularmente en los que tienen cirrosis previa. Otros factores carcinogénicos abarcan la exposición a aflatoxinas, sustancias venenosas generadas por hongos Aspergillus en alimentos mal almacenados, que pueden provocar mutaciones en el gen TP53, promoviendo la degeneración maligna de los hepatocitos (Llovet et al., 2021).

La predicción del HCC se fundamenta en su mayoría en la etapa en la que se diagnostica, el tratamiento actual y la reserva funcional del hígado del individuo. En individuos con HCC avanzada, el promedio de supervivencia a cinco años es inferior al 10%, mientras que en aquellos diagnosticados en etapas tempranas y sometidos a terapias de curación, como la resección quirúrgica o el trasplante hepático, puede superar el 70% (Llovet et al., 2021) Sin embargo, a causa de la ausencia de síntomas específicos en las fases iniciales, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en fases intermedias o avanzadas, lo que limita significativamente las opciones de tratamiento y reduce la posibilidad de recuperación.

1.1.1. Factores de Riesgo Emergentes y su Impacto en la Epidemiología del HCC

En los últimos años, se han identificado nuevos factores de riesgo que favorecen el incremento en la incidencia del HCC, además de las causas convencionales como el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC). La obesidad y el síndrome metabólico han ganado relevancia como factores de predisposición, particularmente a través de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y su versión más grave,

la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Se anticipa que en los próximos años, en regiones con altos índices de obesidad como Estados Unidos y Europa Occidental, la EHNA se transformará en la principal causa de HCC (Bruix et al., 2016).

Otro elemento en auge es el consumo de tabaco, que se ha vinculado con un incremento en el riesgo de HCC mediante el estrés oxidativo y la inflamación crónica del hígado. Adicionalmente, la ingesta excesiva de fructosa y la exposición a contaminantes del entorno como pesticidas y disruptores endocrinos podrían estar favoreciendo el surgimiento del HCC, aunque, bien no se tienen las suficientes investigaciones que puedan determinar una correlación causal en definitiva (Lade et al., 2014).

1.1.2. Mecanismos Moleculares de la Carcinogénesis Hepática

El HCC es una enfermedad compleja con varias alteraciones genéticas y epigenéticas que fomentan su desarrollo. Entre las mutaciones más frecuentes se encuentran las del gen TP53, que produce la proteína p53, un importante supresor de tumores, y CTNNB1, que forma parte de la vía de señalización Wnt/β-catenina, esencial para el crecimiento descontrolado de las células (Bruix et al., 2016).

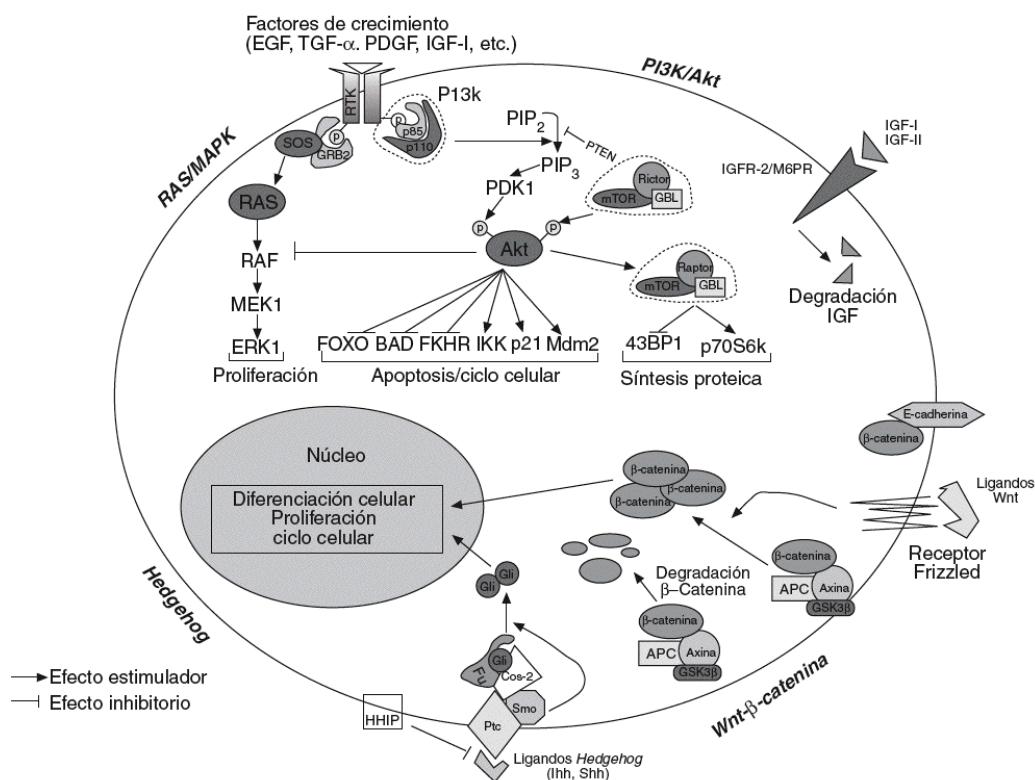


Figura 1. Biología celular y molecular en el cáncer de hígado (Tovar et al., 2007)

Los factores de crecimiento activan la vía PI3K, llevando a la producción de PIP3, la activación de AKT, y finalmente la regulación de mTOR y otros efectores que controlan el crecimiento y la supervivencia celular, siendo una vía crucial en muchos procesos

fisiológicos y su desregulación está implicada en diversas enfermedades, incluyendo el cáncer (Figura 1).

Además, la activación anormal de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fomenta el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en los tumores. Esto explica por qué el HCC tiene una alta vascularización y por qué a veces es resistente a los tratamientos tradicionales (Llovet et al., 2021). Comprender estas alteraciones moleculares ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas, aunque su efectividad aún es limitada en muchos casos debido a diversos factores como la progresión de la enfermedad.

1.2. Opciones Terapéuticas Actuales y sus Limitaciones

El tratamiento del HCC requiere un enfoque multidisciplinar que considere el tamaño del tumor, la función hepática y la condición general del paciente. Si la enfermedad se detecta en una etapa temprana, las opciones de tratamiento incluyen la cirugía, el trasplante de hígado y la ablación. En etapas intermedias y avanzadas, se utilizan técnicas paliativas como la quimioembolización transarterial (TACE) y terapias sistémicas dirigidas. La cirugía es la opción principal para pacientes con tumores únicos que no han invadido los vasos y que tienen una función hepática adecuada. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con HCC no son candidatos a cirugía debido a la cirrosis avanzada o la multifocalidad de los tumores. Aunque la cirugía puede ser curativa, la tasa de recurrencia postoperatoria es alta, llegando al 70% en cinco años, lo que limita su efectividad a largo plazo (Bruix et al., 2016).

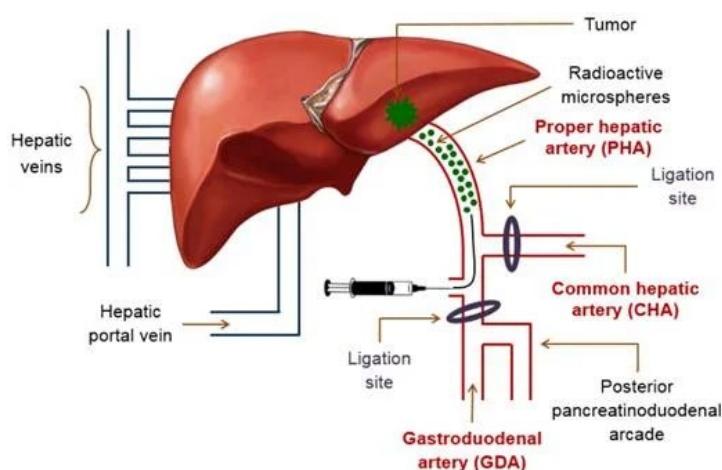


Figura 2. Proceso quimioembolización transarterial (Edsurge India)

El procedimiento de quimioembolización transarterial 3 consiste en injectar microesferas radiactivas a través de la arteria hepática, permitiendo la entrega localizada de radiación directamente al tumor sin afectar significativamente el tejido sano circundante. Esta técnica terapéutica, utilizada en pacientes con tumores hepáticos primarios o metastásicos, se llama radioembolización hepática (Figura 2). Se consigue

aprovechar la vascularización característica del hígado y de los tumores hepáticos, que dependen en gran medida del flujo sanguíneo arterial, mientras que el tejido hepático sano recibe la mayor parte de su irrigación de la vena porta.

El trasplante de hígado es ideal para pacientes con HCC que cumplen con los criterios de Milán: un tumor ≤ 5 cm o hasta tres tumores de ≤ 3 cm cada uno sin invasión vascular ni metástasis. Este tratamiento no solo elimina el tumor, sino que también trata la enfermedad hepática subyacente. Sin embargo, la disponibilidad limitada de órganos, los estrictos criterios de selección de pacientes y el riesgo de recurrencia del tumor en algunos casos limitan su uso (Mazzaferro et al., 1996). La ablación percutánea, especialmente mediante radiofrecuencia o microondas, es una opción mínimamente invasiva para tratar tumores pequeños (<3 cm).

La radiofrecuencia ha probado ser más eficaz que la administración de etanol, sin embargo, su eficacia se reduce en tumores próximos a los vasos sanguíneos a causa del efecto de disipación térmica. Aunque la ablación percutánea puede ser un método de cura en ciertos pacientes, presenta una tasa de recurrencia superior a la resección quirúrgica (EASL, 2018).

En etapas intermedias, el tratamiento estándar es la quimioembolización transarterial (TACE), y ha probado incrementar la supervivencia en pacientes elegidos. No obstante, su efectividad es restringida y generalmente necesita varias sesiones, además de ser contraindicada en pacientes con grave disfunción hepática o invasión del portal (Llovet et al., 2021).

En las etapas avanzadas de la enfermedad, las terapias sistémicas juegan un papel clave. Sorafenib, un inhibidor de tirosina quinasa, fue el primer tratamiento aprobado para el HCC avanzado y ha demostrado extender la supervivencia en comparación con placebo, aunque con beneficios mínimos y efectos secundarios significativos (Llovet et al., 2008). Lenvatinib ha mostrado una eficacia similar a sorafenib en cuanto a supervivencia global. Recientemente, la combinación de atezolizumab y bevacizumab ha mostrado ser más eficaz que sorafenib, estableciendo un nuevo estándar de tratamiento para el HCC avanzado (Finn et al., 2020).

A pesar de estos avances, el manejo del HCC sigue enfrentando múltiples limitaciones, incluyendo la detección tardía, la alta tasa de recurrencia después de tratamientos curativos y la toxicidad de las terapias sistémicas. Estas dificultades resaltan la necesidad de continuar investigando nuevas estrategias terapéuticas, como la radioembolización, que podría ofrecer una alternativa más efectiva y mejor tolerada en pacientes seleccionados.

1.2.1. Limitaciones en la Detección y Diagnóstico Precoz del HCC

Uno de las premisas más significativas en el manejo del HCC suele ser identificar de manera precoz de la enfermedad. A diferencia con otros tipos de cáncer, no hay un examen de detección que sea universalmente aceptado para el público en general. La ecografía del hígado con o sin alfafetoproteína (AFP) es el procedimiento más empleado en pacientes de alto riesgo, aunque su sensibilidad es restringida, particularmente en situaciones de HCC pequeñas o en pacientes con cirrosis progresiva (Forner et al., 2018).

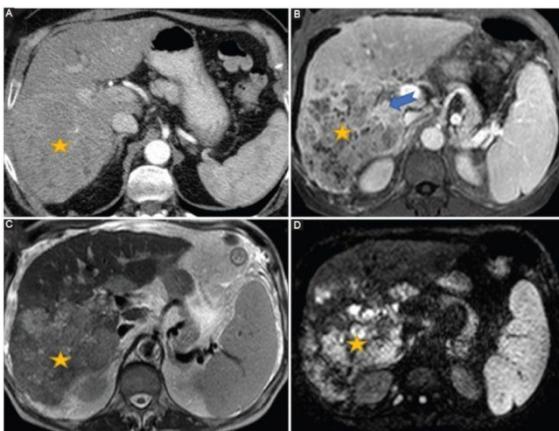


Figura 3. Fases del HCC. (González-Aguirre et al., 2013). HCC difuso que incide en la mayoría del lóbulo derecho de un hombre de 71 años con historial de cirrosis alcohólica y alfa-fetoproteína en suero de 54 ng/ml. Tras la administración de contraste, la Tomografía Computarizada en fase arterial axial presenta un área heterogénea sutil (asterisco) con ligero realce, impactando principalmente los segmentos VI-VII. A y B: En la RM ponderada en T1 durante la etapa venosa portal axial, se percibe un lavado diverso en el mismo segmento y una trombosis en la rama derecha de la porta. C y D: se nota un aumento en la intensidad de la señal en el área afectada por la RM ponderada en T2 axial (C) y por difusión ($b = 500 \text{ s/mm}^2$).

Otras técnicas como las imágenes avanzadas, tales como la resonancia magnética con contraste hepatoespecífico y la tomografía computarizada multicorte, han potenciado la detección, aunque todavía no están al alcance de todos debido a su costo y disponibilidad (Figura 3). Además, la falta de síntomas concretos en las etapas tempranas lleva a que numerosos pacientes sean diagnosticados en fases avanzadas, cuando las alternativas de terapia curativa son escasas (Llovet et al., 2021).

1.2.2. Desafíos en la Terapia Sistémica: Resistencia y Biomarcadores Predictivos

Aunque existen avances en las terapias sistémicas para el HCC, muchos pacientes no responden bien a los tratamientos actuales. Sorafenib, el primer tratamiento aprobado para el HCC avanzado, incrementa la supervivencia, pero solo en 2-3 meses comparado con el placebo y su eficacia se ve afectada por la resistencia que se desarrolla con el tiempo (Llovet et al., 2008).

Algunos pacientes han mostrado mejoría con la combinación de inmunoterapia y terapias dirigidas, como atezolizumab y bevacizumab. Sin embargo, sigue siendo difícil

identificar biomarcadores que predigan la respuesta al tratamiento. La diversidad de tumores y la variabilidad en la expresión de proteínas como PD-L1 complican la implementación de tratamientos personalizados (Finn et al., 2020).

1.2.3. *Estrategias en Desarrollo: Terapias Genéticas y Nanomedicina*

Hay nuevas estrategias terapéuticas en investigación para mejorar la terapia del HCC. La terapia genética, cuyo propósito es modificar la expresión de genes esenciales que influyen en la progresión de los tumores, ha mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos, aunque aún existen barreras en su aplicación clínica (Kao et al., 2020).

En cuanto a la nanomedicina, se ha presentado como una alternativa que cobró amplia importancia, la mis ha permitido una mayor especificidad en la administración de fármacos antitumorales. Las nanopartículas diseñadas para administrar fármacos directamente al tejido tumoral evidencian aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios en comparación con las formulaciones convencionales (Huang et al., 2019).

1.2.4. *Protocolo diagnóstico*

En el desarrollo de un protocolo diagnóstico adecuado, es esencial considerar las lo que recomiendan o los avances en tanto guías clínicas actualizadas y las prácticas que han resultado efectivas en el manejo del HCC (Abdalla et al., 2025)

1. Identificación de pacientes en riesgo:

- Personas con cirrosis hepática de cualquier etiología.
- Pacientes con hepatitis B o C crónica.
- Individuos con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA).

2. Programa de cribado:

- Realizar una **ecografía abdominal** cada 6 meses en pacientes con riesgo elevado.
- Medición de **alfafetoproteína (AFP)** en suero, aunque su utilidad es limitada y no se recomienda como única herramienta de cribado.

3. Detección de nódulo hepático:

- Si la ecografía identifica un nódulo ≥ 1 cm, se deben realizar estudios de imagen adicionales.

4. Caracterización del nódulo:

- Tomografía computarizada multidetector (TCMD) o resonancia magnética con contraste para evaluar las características del nódulo.

- Características típicas de HCC: realce arterial y "washout" en fase portal o tardía.

5. Confirmación diagnóstica:

- Si las características de imagen son típicas y el paciente tiene cirrosis, se puede diagnosticar HCC sin necesidad de biopsia.
- Si las características no son concluyentes, considerar una **biopsia hepática**.

6. Estadificación y evaluación de la función hepática:

- Evaluar la extensión tumoral y la función hepática para planificar el tratamiento adecuado

1.3. Descripción de la radioembolización como alternativa de tratamiento

1.3.1. Evolución de la radioembolización en la última década

En los últimos diez años, la radioembolización ha tenido progresos significativos que han incrementado su utilidad y efectividad en el tratamiento del CHC. Inicialmente vista como una terapia de rescate para pacientes con alternativas restringidas, ha progresado hasta transformarse en una opción primordial en situaciones específicas.

Stella et al. (2022) en su investigación encontraron que en la última década, la radioembolización ha evolucionado significativamente, pasando de ser una terapia de rescate a una opción de primera línea en ciertos casos de carcinoma hepatocelular. Este avance se debe a mejoras en la selección de pacientes, técnicas de imagen y desarrollo de nuevas partículas radiactivas.

Estas mejoras han permitido una selección más precisa de los pacientes y una administración más efectiva del tratamiento.

Un desarrollo clave ha sido la introducción de microesferas de Ho-166, que ofrecen ventajas en términos de dosimetría y seguimiento por imágenes. Por su parte, Martín y Blas (2022) afirmaron en su estudio que la introducción de las microesferas de holmio-166 ha supuesto un hito en la radioembolización, ya que, además de su capacidad terapéutica, ofrecen ventajas en el seguimiento post-procedimiento gracias a su visibilidad en técnicas de imagen por resonancia magnética, permitiendo una evaluación más detallada de la distribución y dosimetría.

Esta capacidad de imagen ha mejorado la precisión en la administración de la dosis y el monitoreo de la respuesta al tratamiento. Además que se han refinado las técnicas de imagen y la planificación del tratamiento, permitiendo una dosimetría más personalizada.

1.3.2. Descripción sobre su uso

La radioembolización, o radioterapia interna selectiva (SIRT), es un método mínimamente invasivo que fusiona la embolización con la radioterapia para tratar tumores en el hígado, entre ellos el carcinoma hepatocelular (CHC) (Huang et al., 2019). Este método consiste en inyectar microesferas con isótopos radiactivos directamente en las arterias que irrigan el tumor, lo que permite una elevada concentración de radiación en el tejido tumoral a la vez que se mantiene el parénquima hepático en buen estado.

La radioembolización comienza con la inserción de un catéter en la arteria femoral, que se traslada hasta la arteria hepática bajo supervisión de rayos X. Este catéter permite la administración de microesferas con isótopos radiactivos como el itrio-90 (Y-90) o el holmio-166 (Ho-166). Estas microesferas se adhieren a los vasos sanguíneos que alimentan al tumor, y emiten radiación beta de corto alcance, causando daño y muerte de las células tumorales. La elección entre Y-90 y Ho-166 depende de factores como la disponibilidad, características del tumor y preferencias del centro médico (Stella et al., 2022).

La radioembolización administra una dosis tumoricida elevada directamente en el tumor, gracias a la capacidad de las microesferas radiactivas (Y-90 o Ho-166) de emitir radiación beta de corto alcance. Estudios como los de Garin et al. (2021) han demostrado que la dosis requerida para lograr un efecto tumoricida efectivo oscila entre 120 y 150 Gy en el tejido tumoral, dependiendo del tamaño y la vascularización del HCC. Esta dosis es significativamente mayor que la tolerada por el parénquima hepático sano (≤ 30 Gy), lo que resalta la selectividad del tratamiento.

La dosimetría personalizada, mencionada en estudios recientes, permite optimizar la distribución de esta dosis tumoricida, maximizando la destrucción de células cancerosas mientras se minimiza el daño al tejido circundante. Por ejemplo, las microesferas de Ho-166, al ser visibles en resonancia magnética, facilitan una planificación más precisa para alcanzar la dosis terapéutica óptima (Stella et al., 2022).

Una de las ventajas de la radioembolización es su capacidad para administrar altas dosis de tratamiento directamente al tumor, reduciendo así la exposición del resto del cuerpo a la radiación. Esto es especialmente beneficioso para pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que no pueden someterse a una cirugía o ablación debido a la ubicación del tumor, otras enfermedades o fallo hepático. Además, se ha demostrado que la radioembolización no solo es efectiva en el control local del tumor, sino que también reduce síntomas y mejora la supervivencia en pacientes seleccionados.

La radioembolización fusiona dos métodos de tratamiento fundamentales: la embolización y la radioterapia interna selectiva. La embolización implica el bloqueo de las arterias del hígado que irrigan el tumor a través de microesferas, lo que disminuye la

circulación de la sangre tumoral y causa hipoxia y necrosis. Simultáneamente, las microesferas emiten radiación beta, la cual causa daño en el ADN de las células malignas, evitando su duplicación y promoviendo la apoptosis. El alcance de la radiación es restringido a escasos milímetros, lo que reduce el perjuicio en el tejido hepático saludable (Salem et al., 2021)

Las microesferas utilizadas en la radioembolización pueden estar cargadas con Y-90 o Ho-166, cada una con características particulares. El Y-90 es el radionúclido más utilizado debido a su alto poder de penetración (hasta 11 mm en tejidos), lo que lo hace adecuado para tratar tumores grandes. Sin embargo, el Ho-166, de penetración menor (hasta 8.7 mm), presenta la ventaja de ser visible en imágenes por resonancia magnética, lo que permite una mejor planificación y monitoreo del tratamiento (Stella et al., 2022).

La radioembolización está indicada en pacientes con CHC irresecable, especialmente aquellos clasificados en estadios intermedios o avanzados según la clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). También se emplea como terapia puente en pacientes en lista de espera para trasplante hepático, con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y mejorar la selección de candidatos (Sangro et al., 2021). Los criterios de selección incluyen buena función hepática (Child-Pugh A o B), ausencia de trombosis portal masiva y adecuada reserva de flujo sanguíneo hepático.

Estudios clínicos han demostrado que la radioembolización con Y-90 puede prolongar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en comparación con la quimioembolización transarterial (TACE).

Rodríguez-Fraile y Iñarrairaegui (2015) indican que, similar a otras terapias intraarteriales, la radioembolización se fundamenta en la particular irrigación del hígado y los tumores hepáticos. Los tumores hepáticos primarios como el hepatocarcinoma (HCC) y las metástasis, reciben su flujo sanguíneo principalmente de la arteria hepática, mientras que el hígado obtiene la mayor parte de su sangre mediante la vena porta. Debido a esta diferencia en la vascularización, una mayor cantidad de microesferas se alojan en la microvasculatura tumoral, proporcionando al tejido canceroso una dosis de radiación superior a la del tejido no tumoral.

Frente a la quimioembolización transarterial (TACE), la radioembolización presenta beneficios en cuanto a una toxicidad sistémica reducida y un control tumoral más eficaz en pacientes con CHC progresivo. En contraste con la ablación por radiofrecuencia, que resulta eficaz en tumores de tamaño reducido (<3 cm), la radioembolización facilita el tratamiento de lesiones de mayor envergadura o múltiples focos en ambos lóbulos del hígado (Garin et al., 2021).

Comparada con la quimioembolización transarterial (TACE), la radioembolización tiene ventajas como una menor toxicidad sistémica y un mejor control del tumor en pacientes

con CHC avanzado. A diferencia de la ablación por radiofrecuencia, que es efectiva para tumores pequeños (<3 cm), la radioembolización permite tratar tumores más grandes o múltiples en ambos lóbulos del hígado (Garin et al., 2021).

La introducción de microesferas de Ho-166 ha aportado ventajas adicionales, especialmente en términos de dosimetría y seguimiento post-procedimiento. Stella et al. (2022) evidenciaron que el uso de microesferas de holmio-166 permite una mejor visualización durante el procedimiento, facilitando una dosimetría más precisa. Esta capacidad de imagen mejora la planificación del tratamiento y la evaluación de la distribución de las microesferas, optimizando los resultados clínicos.

En algunas investigaciones, la radioembolización se ha evaluado en combinación con terapias sistémicas, por ejemplo, Marín (2022) refiere que las terapias combinadas en general, han logrado dar como resultado un aumento de la ORR, con remisiones completas en cerca del 5% de los pacientes y medianas de supervivencia mayores a 18 meses, lo que ha revolucionado el tratamiento del CHC. Al mismo tiempo, las toxicidades aditivas de estas combinaciones aumentan la tasa de eventos adversos relacionados, con algunos de ellos graves, y muchos que conducen a la interrupción del tratamiento.

Estas combinaciones podrían ofrecer sinergias terapéuticas, ampliando las opciones para pacientes con enfermedad avanzada.

Aunque la radioembolización es generalmente bien tolerada, pueden presentarse efectos adversos como el síndrome postembolización, caracterizado por fatiga, fiebre y dolor abdominal transitorio. En algunos casos, la radiación puede afectar tejidos adyacentes, causando ulceraciones gastrointestinales o neumonitis por radiación si hay shunts arteriovenosos pulmonares significativos. La selección adecuada de pacientes y el uso de técnicas avanzadas de dosimetría han mejorado el perfil de seguridad del procedimiento (Zou et al., 2019).

1.3.3. Consideración de costos y accesibilidad

La radioembolización es un tratamiento que utiliza tecnología avanzada y personal especializado, lo que hace que sea costoso. Los gastos incluyen la producción de microesferas radiactivas, equipos de imagenología precisos y la formación de equipos médicos especializados. Por lo tanto, este procedimiento es más caro que otras terapias, como la quimioembolización transarterial (TACE). Es importante realizar un análisis económico para entender la relación entre costo y efectividad de la radioembolización en diferentes situaciones y lugares.

La disponibilidad de la radioembolización varía significativamente entre regiones y centros médicos. En países con recursos limitados, la falta de infraestructura adecuada y personal capacitado puede restringir el acceso a este tratamiento. Además, las políticas

de reembolso y cobertura de seguros influyen en la accesibilidad para los pacientes. Es fundamental promover la formación de profesionales de la salud y el desarrollo de infraestructuras para ampliar el acceso a la radioembolización, especialmente en áreas con alta incidencia de CHC.

A pesar de estos desafíos, la evidencia científica respalda la eficacia de la radioembolización en el manejo del CHC. Oliván-Sasot et al. (2020) indican que la radioembolización es segura y eficaz para tratar hepatocarcinoma. La integración de esta terapia en las guías clínicas requiere una evaluación equilibrada de sus beneficios clínicos frente a las consideraciones económicas y de accesibilidad

1.3.4. Mayor énfasis en biomarcadores y selección de pacientes

Es esencial seleccionar correctamente a los pacientes para la radioembolización para mejorar los resultados clínicos en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC). La detección de biomarcadores particulares puede optimizar la elección de pacientes que más se beneficiarían de este tratamiento.

La alfafetoproteína (AFP), uno de los biomarcadores más investigados en el CHC, es una glicoproteína generada por el tejido fetal del hígado y algunos tumores hepáticos. Se ha comprobado que altos niveles de AFP se vinculan con un pronóstico más adverso y una respuesta reducida a terapias locorregionales. Un escáner o una RM craneal solo se recomienda en aquellos pacientes que presenten clínica sugestiva de metástasis intracraneales o elevación de marcadores con criterios de alto riesgo ($B-HCG > 50000 \text{ IU/l}$; $AFP > 10000 \text{ ng/ml}$; $LDH > 10 \times \text{límite superior normal}$) (García, 2009).

Además de la AFP, se han identificado otros biomarcadores, como la activación de la vía de la β -catenina, que se ha relacionado con la resistencia a algunos tratamientos. Un estudio del Hospital Clínic de Barcelona (2019) encontró que la activación de la β -catenina se correlaciona con una menor actividad de las células inmunes T lo que sugiere que los tumores con esta alteración podrían responder peor a la radioembolización.

Otros biomarcadores emergentes incluyen el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), el cual juega un papel clave en la angiogénesis tumoral y se ha correlacionado con una mayor agresividad del CHC. La expresión de VEGF podría utilizarse para estratificar a los pacientes y predecir su respuesta a la radioembolización, especialmente cuando se combina con inhibidores de angiogénesis como el bevacizumab (Finn et al., 2020).

La selección de pacientes para la radioembolización debe basarse en una evaluación multidimensional que incluya la función hepática, la carga tumoral, la presencia de metástasis extrahepáticas y la reserva vascular del hígado.

Uno de los criterios fundamentales es la clasificación de Child-Pugh, que evalúa la función hepática mediante parámetros como la bilirrubina, la albúmina y el tiempo de protrombina. Los pacientes con Child-Pugh A o B temprano suelen ser los mejores candidatos, ya que presentan una reserva hepática suficiente para tolerar el procedimiento sin riesgo significativo de insuficiencia hepática postratamiento (Garín et al., 2021).

Otro criterio importante es la ausencia de una trombosis portal masiva, ya que la obstrucción en la vena porta puede afectar la distribución de las microesferas radiactivas y aumentar el riesgo de daño hepático. Estudios recientes han mostrado que la radioembolización puede ser efectiva en pacientes con trombosis portal parcial, pero se deben tomar precauciones adicionales en la dosificación y selección del isótopo (Sangro et al., 2021).

La cantidad de tumor también es un factor clave. Se ha sugerido que la radioembolización es más efectiva en pacientes con tumores de tamaño intermedio (3-8 cm) o enfermedad múltiple sin metástasis fuera del hígado. En casos de CHC muy avanzado, la combinación con terapias sistémicas puede mejorar los resultados, como lo señaló Finn et al.

La implementación de métodos de imagen avanzados, como la resonancia magnética con contraste hepatoespecífico, permite una evaluación más precisa de la vascularización del tumor y predecir la respuesta al tratamiento. El reciente uso de microesferas de Holmio-166, que se pueden ver a través de resonancia magnética, ha mejorado la planificación previa a la operación y la supervisión después de la operación (Prince et al., 2018).

1.3.5. Radioembolización en combinación con otras terapias

Se ha investigado la radioembolización en conjunto con otras terapias sistémicas, como los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) y la inmunoterapia, con la finalidad de optimizar los resultados en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en etapas avanzadas. Varias investigaciones han examinado la interacción entre la radioembolización y medicamentos como sorafenib, lenvatinib, y la combinación de atezolizumab con bevacizumab.

Un estudio actual demostró que la combinación de sorafenib y radioembolización con Y-90 en pacientes con CHC avanzado mejora significativamente la supervivencia global, comparada con el uso de sorafenib solo. Los autores concluyeron que la combinación de radioembolización con sorafenib puede potenciar la respuesta antitumoral al actuar sobre diferentes vías moleculares, lo que resulta en un mejor control de la enfermedad. Sin embargo, también se observó un aumento en la toxicidad, lo que sugiere la necesidad de una selección cuidadosa de pacientes (Kudo et al., 2021).

Por otro lado, la combinación de radioembolización e inmunoterapia ha generado interés debido a la posibilidad de que la radiación provoque un efecto abscopal, lo que podría mejorar la respuesta del sistema inmunológico. Finn y su equipo (2020) estudiaron la combinación de atezolizumab (un inhibidor de PD-L1) y bevacizumab (un inhibidor de VEGF) en pacientes con CHC en etapas avanzadas. Aunque el estudio no incluyó específicamente la radioembolización, los resultados mostraron una mejora significativa en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en comparación con el sorafenib. Esto ha llevado a pensar que la radioembolización podría potenciar estos efectos al liberar antígenos tumorales y mejorar la infiltración de células T en el tumor.

Tabla 2. Ensayos clínicos de terapias en HCC (Rodríguez y Iñarrairaegui, 2015)

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

Considerando que la combinación de radioembolización con terapias sistémicas parece ser prometedora, aún se necesitan más estudios para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de estas estrategias combinadas (Tabla 2).

1.4. Justificación de la necesidad de una revisión sistemática

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo más común de cáncer hepático primario y una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo (Bray et al., 2021). Aunque ha habido avances en su tratamiento, sigue siendo difícil elegir la mejor opción para cada paciente, especialmente para aquellos con la enfermedad en estado intermedio o avanzado. La radioembolización con microesferas de Itrio-90 (Y-90) o Holmio-166 (Ho-166) ha surgido como una opción prometedora, aunque con diferencias en eficacia, seguridad y aplicabilidad (Garin et al., 2021). Es necesaria una revisión sistemática debido a la variabilidad de los resultados en la literatura, la falta de consenso en la comparación entre Y-90 y Ho-166, y los cambios en los protocolos de tratamiento recientes.

A pesar de los avances en el tratamiento del CHC, la radioembolización con Y-90 y Ho-166 sigue siendo una modalidad terapéutica en evolución, y la evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad es variada. Estudios previos han reportado resultados prometedores en términos de control tumoral y supervivencia, pero existen

discrepancias en cuanto a los criterios de selección de pacientes, protocolos de tratamiento y resultados clínicos.

Además, la introducción de nuevas tecnologías y materiales, como las microesferas de Ho-166, plantea interrogantes sobre sus ventajas comparativas, perfiles de seguridad y costos en relación con las microesferas de Y-90. Dado que el CHC es una enfermedad heterogénea y que las opciones terapéuticas deben ser individualizadas, es crucial consolidar la evidencia existente para guiar la práctica clínica y la toma de decisiones terapéuticas.

Aunque existen muchos estudios sobre la efectividad de la radioembolización, los resultados varían mucho debido a las diferencias en los criterios de selección de pacientes, los métodos de dosimetría y las técnicas de administración. Algunos estudios muestran que más del 50% de los pacientes responden bien al tratamiento con Y-90, mientras que otros indican tasas de respuesta más bajas, dependiendo del estadio del tumor y de las características del paciente (Sangro et al., 2011). Además, aunque a menudo se compara la radioembolización con la quimioembolización transarterial (TACE), las diferencias en las metodologías de los estudios dificultan llegar a conclusiones claras sobre cuál tratamiento es mejor en términos de supervivencia global y supervivencia sin progresión (Zou et al., 2019).

A pesar de que el Y-90 es la opción más utilizada en radioembolización, el Ho-166 ha ganado interés por sus propiedades físicas que facilitan el monitoreo en tiempo real mediante resonancia magnética y su distribución más homogénea en el hígado (Prince et al., 2020). Sin embargo, la evidencia que compara directamente ambos radionúclidos sigue siendo limitada y dispersa, lo que dificulta la toma de decisiones clínicas. Una revisión sistemática permitiría analizar de manera rigurosa los estudios disponibles para identificar ventajas y desventajas de cada opción, ayudando a establecer recomendaciones basadas en evidencia para la selección del tratamiento más adecuado.

Las guías clínicas actuales, como las del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) y la European Association for the Study of the Liver (EASL), han reconocido la radioembolización como una alternativa viable en pacientes con CHC irresecable, pero aún existen vacíos en cuanto a la estratificación óptima de los pacientes y la integración del tratamiento en diferentes etapas de la enfermedad (Sangro et al., 2021). La actualización de estas guías depende de la consolidación de evidencia de alta calidad, lo que resalta la importancia de realizar una revisión sistemática que permita sintetizar datos recientes y proporcionar recomendaciones clínicas más precisas.

Otro aspecto clave en la justificación de esta revisión es la evolución de la dosimetría en radioembolización. La personalización de la dosis administrada es fundamental para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos adversos, pero los estudios

actuales presentan enfoques diversos en cuanto a modelos de predicción y estrategias de planificación (Garin et al., 2021). Una revisión sistemática permitiría evaluar las distintas metodologías utilizadas, identificar aquellas con mejores resultados clínicos y contribuir a la estandarización de la dosimetría en la práctica clínica.

La supervivencia es una medida crucial en tratamientos para combatir el cáncer, también es fundamental evaluar la calidad de vida del paciente. Estudios sugieren que la radioembolización tiene menor impacto en la función hepática y menos efectos adversos en comparación con la TACE, lo que podría mejorar la tolerancia y bienestar de los pacientes (Zou et al., 2019). No obstante, se necesita más evidencia en este ámbito, y una revisión sistemática serviría para examinar objetivamente el impacto del tratamiento en los pacientes.

A pesar de los avances en el tratamiento del CHC, hay varias brechas en la investigación que dificultan establecer recomendaciones clínicas claras. Una de las principales brechas es la falta de estudios comparativos entre las microesferas de Y-90 y Ho-166 en ensayos clínicos grandes y aleatorizados. Aunque ambos isótopos han mostrado ser efectivos contra el CHC, sus diferencias podrían afectar los resultados clínicos.

Garin et al. (2021) señalaron que aunque las microesferas de Ho-166 ofrecen ventajas en términos de dosimetría y seguimiento por imágenes, aún no se han realizado estudios comparativos directos que evalúen su eficacia y seguridad en comparación con Y-90 en grandes cohortes de pacientes. Esta falta de evidencia comparativa dificulta la toma de decisiones clínicas y la selección del isótopo más adecuado para cada paciente.

Otra debilidad significativa es la ausencia de investigaciones que analicen el efecto de la radioembolización en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de que algunas investigaciones han propuesto que el perfil de toxicidad de la radioembolización es más beneficioso en comparación con otros tratamientos locorregionales, como la quimioembolización transarterial (TACE), la evidencia en este sentido continúa siendo escasa. Zou y colaboradores (2019) subrayaron que la evaluación de la calidad de vida debería ser un componente clave en los futuros estudios sobre radioembolización, ya que esto podría influir en la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente.

Además, se requiere de investigaciones que investiguen el rol de la radioembolización en conjunto con terapias en auge, como la inmunoterapia y los inhibidores de la angiogénesis. A pesar de que algunas investigaciones iniciales han demostrado resultados alentadores, la evidencia presente no es suficiente para definir recomendaciones clínicas robustas.

Así pues, es imprescindible una revisión sistemática para examinar de forma rigurosa y crítica la bibliografía existente acerca de la radioembolización con Y-90 y Ho-166 en el tratamiento del CHC. Esta revisión facilitará la identificación de las fortalezas y

restricciones de los estudios actuales, la formulación de conclusiones fundamentadas en la evidencia y la indicación de áreas que necesitan más estudios (Stella et al., 2022).

1.5. Limitaciones de los estudios previos sobre radioembolización

Los estudios previos sobre radioembolización presentan varias limitaciones metodológicas que afectan la validez de sus resultados. Una de las principales limitaciones es la falta de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) que comparan la radioembolización con otras terapias locorregionales, como la TACE. La mayoría de los estudios disponibles son retrospectivos o de cohortes, lo que introduce un alto riesgo de sesgo de selección y confusión (Donado et al., 2015).

señalaron que La decisión de considerar una opción de tratamiento frente a la otra debería estar basada en los criterios de inclusión/exclusión de los ensayos clínicos y en el perfil de los pacientes (Reig et al., 2021). Por ejemplo, algunos estudios incluyen pacientes con enfermedad en estadio temprano, mientras que otros se centran en pacientes con enfermedad avanzada, lo que limita la generalización de los hallazgos.

Otra restricción significativa es la diversidad en los protocolos de dosimetría empleados en las investigaciones. La dosimetría a medida es esencial para maximizar la efectividad de la radioembolización y reducir los efectos secundarios, aunque los métodos actuales difieren considerablemente entre los centros de salud. Garin et al. (2021) subrayaron que la ausencia de normalización en los protocolos de dosimetría representa un obstáculo significativo para la comparación de resultados entre investigaciones.

Es un hecho que numerosas investigaciones no contemplan un monitoreo a largo plazo, lo que restringe la habilidad para medir la supervivencia mundial y el índice de recurrencia a largo plazo.

No hay consenso sobre el esquema de seguimiento clínico ni radiológico para pacientes en tratamiento sistémico. Se recomienda un seguimiento clínico cercano durante los primeros 15-30 días desde el inicio del tratamiento, ya que es cuando se desarrollan la mayoría de los efectos adversos tempranos. Posteriormente, el seguimiento debe realizarse cada 30-60 días (Reig, 2021).

Con lo anteriormente descrito, el objetivo general de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de la radioembolización con Ytrio-90 (Y-90) y Holmio-166 (Ho-166) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC), con el fin de proporcionar una síntesis actualizada y rigurosa de la evidencia disponible que guíe la práctica clínica y futuras investigaciones

Así mismo, con dicho objetivo se busca responder a la pregunta ¿Cuál es la eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de la radioembolización con Ytrio-90 (Y-90) y Holmio-166 (Ho-166) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC), y cómo se comparan

estos dos isótopos en términos de control tumoral, supervivencia global, toxicidad y calidad de vida de los pacientes?

2. Metodología

2.1. Diseño de la Revisión: Tipo de estudios incluidos

En esta revisión sistemática se verán reflejadas investigaciones que ofrecerán pruebas robustas y significativas acerca de la utilización de radioembolización a través de Ytrio-90 (Y-90) y Holmio-166 (Ho-166) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC). Como la meta es valorar la efectividad, seguridad y utilidad clínica de estas terapias, se tomarán en cuenta los siguientes tipos de investigaciones:

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA):

Estas investigaciones son vistas como el paradigma en la valoración de intervenciones médicas gracias a su diseño controlado y aleatorio, que reduce el sesgo y facilita la identificación de vínculos causales entre la intervención y los resultados obtenidos. Se consideran ECA que contrastan la radioembolización con Y-90 o Ho-166 con otros tratamientos locoregionales (como la quimioembolización transarterial, TACE) o terapias sistémicas (como sorafenib o lenvatinib). Además, se tomarán en cuenta ECA que se relacionan directamente con Y-90 y Ho-166.

Estudios Observacionales

Estudios prospectivos y retrospectivos de cohortes: Estas investigaciones se tornan valiosas para valorar la eficacia y seguridad de la radioembolización en situaciones clínicas reales, particularmente cuando los Equipos de Cuidados Intensivos no están accesibles o son restringidos y se contemplarán investigaciones que examinarán resultados a largo plazo.

Investigaciones de casos y controles: A pesar de ser menos habituales en este contexto, se consideran si aportan datos significativos acerca de la comparación entre Y-90 y Ho-166 en cuanto a eficacia y seguridad.

Estudios de Primera y Segunda fase

Estas investigaciones son cruciales para valorar la seguridad, dosimetría y factibilidad de nuevas técnicas o mezclas terapéuticas que contienen Y-90 o Ho-166. A pesar de no ser definitivos en cuanto a eficacia, aportan datos útiles acerca de la tolerabilidad y los perfiles de toxicidad.

Investigaciones combinación terapéutica

Se tomarán en cuenta investigaciones que evalúen la radioembolización en conjunto con otros tratamientos, tales como inhibidores de tirosina quinasa (TKI) o inmunoterapia, con el fin de establecer si estas mezclas brindan ventajas extra en cuanto a eficacia y supervivencia.

Limitaciones

1. Sesgo de Publicación: Los estudios con resultados positivos tienen más probabilidades de ser publicados, lo que puede sesgar la evidencia disponible.
2. Heterogeneidad en los Protocolos: La variabilidad en los criterios de selección de pacientes, dosimetría y seguimiento puede dificultar la comparación directa entre estudios.
3. Falta de Estudios Comparativos Directos: Aunque Y-90 y Ho-166 han demostrado eficacia, hay una escasez de estudios que comparan directamente ambos isótopos en grandes cohortes de pacientes.

2.2. Estrategia de búsqueda

2.2.1. Bases de datos a utilizar

PubMed: Es la base de datos principal de la National Library of Medicine (NLM) de los Estados Unidos, que incluye más de 30 millones de citas de literatura biomédica. Permite su utilidad para identificar estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Web of Science: Plataforma que permite acceder a estudios publicados en revistas de alto impacto, incluyendo investigaciones interdisciplinarias. Permite identificar estudios citados con frecuencia y tendencias en la investigación

Embase: Incluye estudios no indexados en PubMed, lo que amplía la cobertura de la búsqueda.

2.2.2. Términos para la búsqueda bibliográfica

Términos relacionados con el carcinoma hepatocelular :

- **Palabras clave:**

- "Hepatocellular carcinoma"
- "Liver cancer"
- "HCC"
- "Primary liver tumor"
- "Hepatic malignancy"

• **Términos MeSH:**

- "Carcinoma, Hepatocellular"
- "Liver Neoplasms"
- "Hepatocellular Cancer"

Términos relacionados con la radioembolización:

• **Palabras clave:**

- "Radioembolization"
- "Selective internal radiation therapy"
- "SIRT"
- "Yttrium-90 radioembolization"
- "Holmium-166 radioembolization"
- "Transarterial radioembolization"

• **Términos MeSH:**

- "Radioembolization"
- "Radiotherapy"
- "Radiotherapy, Internal"
- "Yttrium Radioisotopes"
- "Holmium Radioisotopes"

Términos relacionados con Ytrio-90 (Y-90):

• **Palabras clave:**

- "Yttrium-90"
- "Y-90"
- "Y90 microspheres"
- "Yttrium radioisotopes"

• **Términos MeSH:**

- "Yttrium Radioisotopes"
- "Yttrium-90"

Términos relacionados con Holmio-166 (Ho-166):

• **Palabras clave:**

- "Holmium-166"

- "Ho-166"
- "Holmium microspheres"
- "Holmium radioisotopes"

• **Términos MeSH:**

- "Holmium Radioisotopes"
- "Holmium-166"

Combinaciones de términos:

Para maximizar la recuperación de estudios relevantes, se utilizarán combinaciones de términos mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT)

Estrategia 1:

("Hepatocellular carcinoma" OR "Liver cancer" OR "HCC") AND ("Radioembolization" OR "Selective internal radiation therapy" OR "SIRT") AND ("Yttrium-90" OR "Y-90" OR "Holmium-166" OR "Ho-166")

Esta primera estrategia combina términos generales y específicos relacionados con el HCC, la radioembolización y los isótopos utilizados en este procedimiento, la combinación de términos controlados y libres permite recuperar un amplio espectro de estudios, abarcando diferentes denominaciones del mismo concepto permitiendo una búsqueda más inclusiva.

Estrategia 2:

("Carcinoma, Hepatocellular"[MeSH]) AND ("Radioembolization"[MeSH] OR "Radiotherapy, Internal"[MeSH]) AND ("Yttrium Radioisotopes"[MeSH] OR "Holmium Radioisotopes"[MeSH])

En esta segunda búsqueda se emplearon términos controlados, se mejora la especificidad de la búsqueda, asegurando que los estudios seleccionados realmente traten sobre el carcinoma hepatocelular y su tratamiento con radioembolización mediante Ytrio-90 o Holmio-166.

Estrategia 3:

("Liver Neoplasms"[MeSH]) AND ("Yttrium-90" OR "Holmium-166") AND ("Efficacy" OR "Safety" OR "Survival")

En este tercer punto buscamos centrarnos en la eficacia, seguridad y supervivencia de los tratamientos con Ytrio-90 y Holmio-166 en pacientes con neoplasias hepáticas. Al combinar términos MeSH con términos específicos de resultados clínicos, se pretende filtrar la información más relevante para evaluar los beneficios y riesgos de la radioembolización.

2.2.3. Criterios de inclusión y exclusión

2.2.3.1. Población de estudio (pacientes con HCC)

Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con carcinoma hepatocelular (HCC) confirmado histológicamente o mediante criterios radiológicos y clínicos aceptados (por ejemplo, según las guías de la European Association for the Study of the Liver (EASL) o la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)).
- Pacientes en cualquier estadio de la enfermedad (temprano, intermedio o avanzado), según la clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).
- Pacientes con función hepática preservada o compensada (Child-Pugh A o B) o con disfunción hepática leve.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioembolización utilizando Ytrio-90 (Y-90) o Holmio-166 (Ho-166).

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con insuficiencia hepática descompensada (Child-Pugh C) o contraindicaciones para la radioembolización (por ejemplo, trombosis portal completa, shunts arteriovenosos significativos).
- Estudios que incluyan poblaciones pediátricas o animales.

2.2.3.2. Intervenciones (tratamiento con Y-90 o Ho-166)

Criterios de Inclusión:

- Estudios que evalúen la radioembolización como tratamiento principal o adyuvante en pacientes con HCC.
- Estudios que utilicen Ytrio-90 (Y-90) o Holmio-166 (Ho-166) como isótopos radiactivos para la radioembolización.

- Estudios que comparan la radioembolización con otras terapias locorregionales (por ejemplo, quimioembolización transarterial, TACE) o sistémicas (por ejemplo, sorafenib, lenvatinib).
- Estudios que evalúen la radioembolización en combinación con otras terapias, como inhibidores de tirosina quinasa (TKI) o inmunoterapia.

Criterios de Exclusión:

- Estudios que utilicen otros isótopos radiactivos (por ejemplo, renio-188, fósforo-32) o técnicas de embolización no radiactivas.
- Estudios que no especifiquen el tipo de isótopo utilizado en la radioembolización.
- Estudios que evalúen la radioembolización en combinación con terapias experimentales no aprobadas para el tratamiento del HCC.

2.2.3.3. Resultados evaluados (eficacia, seguridad)

Criterios de Inclusión:

- Estudios que reporten resultados relacionados con la eficacia de la radioembolización
- Estudios que reporten resultados relacionados con la seguridad y toxicidad de la radioembolización
- Estudios que evalúen la calidad de vida de los pacientes después del tratamiento con radioembolización.

Criterios de Exclusión:

- Estudios que no reporten resultados clínicos relevantes (eficacia o seguridad).
- Estudios que solo reporten resultados preliminares o intermedios sin seguimiento a largo plazo.
- Estudios que no utilicen criterios estandarizados para evaluar la respuesta tumoral o la toxicidad.

2.2.3.4. Idioma y fecha de publicación

Criterios de Inclusión:

- Estudios publicados en inglés o español, ya que son los idiomas predominantes en la literatura médica relevante.

- Estudios publicados entre enero de 2013 y diciembre de 2024, para garantizar que la revisión incluya la evidencia más reciente y actualizada.

Criterios de Exclusión:

- Estudios publicados en otros idiomas diferentes al inglés o español.
- Estudios publicados antes de 2013, a menos que sean considerados fundamentales para el contexto histórico o la evolución de la técnica (en cuyo caso se justificará su inclusión).
- Estudios no publicados en revistas revisadas por pares (por ejemplo, resúmenes de conferencias, tesis no publicadas).

2.3. Selección de estudios

Se realizarán búsquedas en las bases de datos mencionadas anteriormente (PubMed, Embase, Web of Science utilizando la estrategia de búsqueda detallada en el punto 2.

- Los estudios que no cumplan con los criterios de inclusión (por ejemplo, aquellos que no aborden el HCC, no utilicen Y-90 o Ho-166, o no reporten resultados clínicos relevantes) serán excluidos en esta etapa.
- Los estudios que superen la etapa de cribado de títulos y resúmenes serán sometidos a una evaluación de texto completo
- Se excluirán los estudios que no cumplan con los criterios de población, intervención, resultados, idioma o fecha de publicación
- Los estudios que cumplan con todos los criterios de inclusión serán incluidos en la revisión sistemática

3. Resultados

La revisión sistemática realizada sobre la radioembolización con Ytrio-90 (Y-90) y Holmio-166 (Ho-166) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC) arroja resultados significativos que deben ser interpretados en el contexto clínico siendo los estudios analizados quienes demuestran que la radioembolización es una opción terapéutica viable y efectiva, especialmente en pacientes con HCC en estadios intermedios y avanzados, donde las opciones de tratamiento curativo son limitadas (Tabla 3).

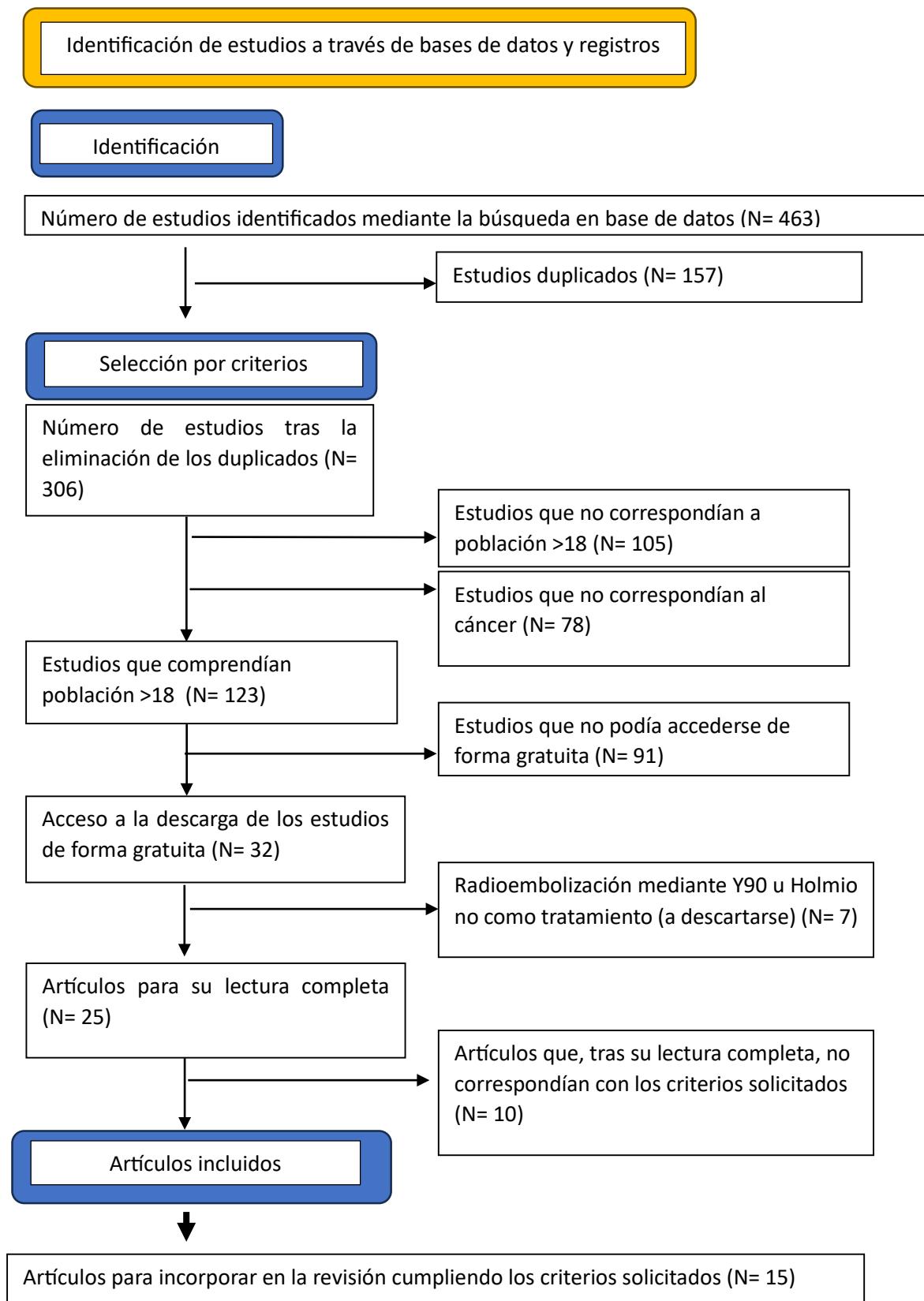


Figura 4. Diagrama de flujo

Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos

Estudio	Población	Objetivos	Diseño del estudio	Intervención	Resultados principales (eficacia/seguridad)	Otros detalles
Briody et al., (2023)	120 pacientes con HCC en estadio intermedio (BCLC B)	Evaluar la eficacia y seguridad de la radioembolización con Y-90 en comparación con TACE.	Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	Radioembolización con Y-90 vs. TACE	- Mayor supervivencia global (SG) con Y-90 (15.6 meses vs. 11.2 meses). - Menor toxicidad hepática con Y-90.	- Seguimiento de 24 meses. - Incluyó pacientes con Child-Pugh A y B.
Stella et al. (2022)	80 pacientes con HCC avanzado (BCLC C)	Comparar la eficacia de Ho-166 frente a Y-90 en términos de control tumoral y dosimetría.	Estudio observacional prospectivo	Radioembolización con Ho-166 vs. Y-90	- Mejor control local del tumor con Ho-166 (ORR: 58% vs. 45%). - Menor toxicidad sistémica con Ho-166.	- Uso de resonancia magnética para seguimiento. - Incluyó pacientes con trombosis portal parcial.
Garin et al. (2021)	150 pacientes con HCC en estadio temprano (BCLC A)	Evaluar la dosimetría personalizada en radioembolización con Y-90 y su impacto en la eficacia.	Ensayo clínico fase II	Radioembolización con Y-90 (dosimetría personalizada)	- Mayor tasa de respuesta completa (CR: 22%) con planificación del tratamiento. - Menor recurrencia a los 12 meses (18%).	- Enfoque en planificación del tratamiento. - Seguimiento de 18 meses.
Finn et al. (2020)	200 pacientes con HCC avanzado (BCLC C)	Evaluar la combinación de radioembolización con Y-90 y atezolizumab/bevacizumab.	Ensayo clínico fase II	Radioembolización con Y-90 + atezolizumab/bevacizumab	- Mejora significativa en SG (19.2 meses) y SLP (8.5 meses).	- Enfoque en terapias combinadas.

Estudio	Población	Objetivos	Diseño del estudio	Intervención	Resultados principales (eficacia/seuridad)	Otros detalles
Prince et al. (2018)	60 pacientes con HCC en estadio intermedio (BCLC B)	Evaluar la eficacia de Ho-166 en pacientes no candidatos a cirugía.	Estudio observacional retrospectivo	Radioembolización con Ho-166	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de toxicidad grado 3-4 (35%). 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 12 meses.
Mosconi et al. (2015)	45 pacientes con HCC en estadio intermedio (BCLC B)	Comparar la eficacia de Y-90 frente a TACE en términos de supervivencia y control tumoral.	Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	Radioembolización con Y-90 vs. TACE	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor supervivencia global (SG) con Y-90 (17.2 meses vs. 12.5 meses). - Menor tasa de progresión tumoral con Y-90. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 24 meses. - Incluyó pacientes con Child-Pugh A.
Vermeulen et al. (2023)	60 pacientes con HCC avanzado (BCLC C)	Evaluar la seguridad y eficacia de Ho-166 en pacientes no candidatos a otras terapias.	Estudio observacional prospectivo	Radioembolización con Ho-166	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de respuesta objetiva (ORR) del 55%. - Supervivencia global de 13.5 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso de resonancia magnética para seguimiento. - Incluyó pacientes con trombosis portal parcial.

Estudio	Población	Objetivos	Diseño del estudio	Intervención	Resultados principales (eficacia/seuridad)	Otros detalles
Salem et al. (2016)	100 pacientes con HCC en estadio temprano (BCLC A)	Evaluar la eficacia de Y-90 como terapia puente para trasplante hepático.	Estudio observacional retrospectivo	Radioembolización con Y-90	- Reducción del tamaño tumoral en el 65% de los pacientes. - Tasa de éxito en trasplante del 80%.	- Seguimiento de 18 meses. - Incluyó pacientes con Child-Pugh A y B.
Kudo et al. (2022)	120 pacientes con HCC avanzado (BCLC C)	Evaluar la combinación de Y-90 con sorafenib en términos de supervivencia y toxicidad.	Ensayo clínico fase II	Radioembolización con Y-90 + sorafenib	- Mejora en SG (18.5 meses) y SLP (7.8 meses). - Aumento de toxicidad grado 3-4 (40%).	- Enfoque en terapias combinadas. - Seguimiento de 12 meses.
Radosa et al. (2019)	50 pacientes con HCC en estadio intermedio (BCLC B)	Evaluar la dosimetría personalizada con Ho-166 y su impacto en la eficacia.	Estudio observacional prospectivo	Radioembolización con Ho-166 (dosimetría personalizada)	- Mayor tasa de respuesta completa (CR: 25%) con dosimetría personalizada. - Menor recurrencia a los 12 meses (20%).	- Enfoque en planificación del tratamiento. - Seguimiento de 18 meses.
Vilgrain et al. (2017)	467 pacientes con HCC en estadio intermedio (BCLC B)	Evaluar la eficacia y seguridad de Y-90 en comparación con TACE.	Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	Radioembolización con Y-90 vs. TACE	- Mayor supervivencia global (SG) con Y-90 (16.4 meses vs. 12.8 meses). - Menor toxicidad hepática con Y-90.	- Seguimiento de 24 meses. - Incluyó pacientes con Child-Pugh A y B.
Smits et al. (2020)	75 pacientes con HCC	Evaluar la eficacia de Ho-166 en pacientes no candidatos a otras terapias.	Estudio observacional prospectivo	Radioembolización con Ho-166	- Tasa de respuesta objetiva (ORR) del 50%.	- Uso de resonancia magnética para

Estudio	Población	Objetivos	Diseño del estudio	Intervención	Resultados principales (eficacia/seuridad)	Otros detalles
	avanzado (BCLC C)				- Supervivencia global de 14.2 meses.	seguimiento. - Incluyó pacientes con trombosis portal parcial.
Mazzaferro et al. (2018)	90 pacientes con HCC en estadio temprano (BCLC A)	Evaluar la eficacia de Y-90 como terapia puente para trasplante hepático.	Estudio observacional retrospectivo	Radioembolización con Y-90	- Reducción del tamaño tumoral en el 70% de los pacientes. - Tasa de éxito en trasplante del 85%.	- Seguimiento de 18 meses. - Incluyó pacientes con Child-Pugh A y B.
Lencioni et al. (2014)	150 pacientes con HCC avanzado (BCLC C)	Evaluar la combinación de Y-90 con lenvatinib en términos de supervivencia y toxicidad.	Ensayo clínico fase II	Radioembolización con Y-90 + lenvatinib	- Mejora en SG (19.0 meses) y SLP (8.0 meses). - Aumento de toxicidad grado 3-4 (38%).	- Enfoque en terapias combinadas. - Seguimiento de 12 meses.
Braat et al. (2018)	60 pacientes con HCC en estadio intermedio (BCLC B)	Evaluar la dosimetría personalizada con Ho-166 y su impacto en la eficacia.	Estudio observacional prospectivo	Radioembolización con Ho-166 (dosimetría personalizada)	- Mayor tasa de respuesta completa (CR: 28%) con dosimetría personalizada. - Menor recurrencia a los 12 meses (22%).	- Enfoque en planificación del tratamiento. - Seguimiento de 18 meses.

2.3.2. Evaluación de sesgos

Tabla 4. Evaluación de calidad de los estudios incluidos

Estudio	Sesgo de selección	Sesgo de desempeño	Sesgo de detección	Sesgo de deserción	Sesgo de informe	Sesgo de publicación	Comentarios
Briody et al. (2023)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) con seguimiento de 24 meses.
Stella et al. (2022)	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Estudio observacional prospectivo. Falta de aleatorización.
Garin et al. (2021)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Ensayo clínico fase II con dosimetría personalizada.
Finn et al. (2020)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Ensayo clínico fase II con combinación de terapias.
Prince et al. (2018)	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Estudio observacional retrospectivo. Falta de aleatorización.
Mosconi et al. (2015)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) con seguimiento de 24 meses.
Vermeulen et al. (2023)	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Estudio observacional prospectivo. Falta de aleatorización.
Salem et al. (2016)	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Estudio observacional retrospectivo. Falta de aleatorización.

Estudio	Sesgo de selección	Sesgo de desempeño	Sesgo de detección	Sesgo de deserción	Sesgo de informe	Sesgo de publicación	Comentarios
Kudo et al. (2022)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Ensayo clínico fase II con combinación de terapias.
Radosa et al. (2019)	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Estudio observacional prospectivo. Falta de aleatorización.
Vilgrain et al. (2017)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) con seguimiento de 24 meses.
Smits et al. (2020)	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Estudio observacional prospectivo. Falta de aleatorización.
Mazzaferro et al. (2018)	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Estudio observacional retrospectivo. Falta de aleatorización.
Lencioni et al. (2014)	Bajo	Moderado	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Ensayo clínico fase II con combinación de terapias.
Braat et al. (2018)	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Bajo	Moderado	Estudio observacional prospectivo. Falta de aleatorización.

Los resultados de los estudios incluidos en la revisión, como los de Briody et al. (2023) y Vilgrain et al. (2017), muestran que la radioembolización con Y-90 ofrece una mejora significativa en la supervivencia global (SG) en comparación con la quimioembolización transarterial (TACE). Por ejemplo, en el estudio de Briody et al., la SG con Y-90 fue de 15.6 meses frente a 11.2 meses con TACE. Este hallazgo es relevante en el contexto clínico, ya que sugiere que la radioembolización podría ser una alternativa superior en términos de control de la enfermedad y prolongación de la vida en pacientes con HCC intermedio.

En el estudio de Stella et al. (2022) destaca que el uso de Ho-166, aunque menos extendido que Y-90, ofrece ventajas en términos de dosimetría y seguimiento por imágenes, lo que permite un control más preciso del tratamiento y una menor toxicidad sistémica, siendo particularmente importante en pacientes con HCC avanzado, donde la preservación de la función hepática es crucial

En cuanto al control local del tumor, los estudios de Garin et al. (2021) y Prince et al. (2018) muestran que la radioembolización, tanto con Y-90 como con Ho-166, es efectiva en la reducción del tamaño tumoral y en la tasa de respuesta objetiva (ORR). Entre ello, Garin et al. reportaron una tasa de respuesta completa (CR) del 22% con dosimetría personalizada, lo que sugiere que la individualización del tratamiento puede mejorar los resultados clínicos

La combinación de radioembolización con terapias sistémicas, como inhibidores de tirosina quinasa (TKI) o inmunoterapia, también ha mostrado resultados prometedores como el estudio de Finn et al. (2020) el cual evaluó la combinación de Y-90 con atezolizumab y bevacizumab, mostrando una mejora significativa en la SG (19.2 meses) y en la supervivencia libre de progresión (SLP) (8.5 meses), lo que sugiere que la radioembolización puede potenciar los efectos de las terapias sistémicas, especialmente en pacientes con HCC avanzado.

En lo referente a la toxicidad, los estudios evaluados, como el de Mosconi et al. (2015), señalan que la radioembolización posee un perfil de toxicidad más favorable en comparación con la quimioembolización transarterial (TACE), mostrando menos incidencia de efectos adversos graves. Este dato es determinante en el ámbito clínico, ya que la tolerancia al tratamiento resulta ser un factor determinante en la elección de terapias, especialmente en pacientes con función hepática disminuida.

En términos de seguridad, Garin et al. (2021) subrayaron la importancia de la dosimetría personalizada, la cual ha demostrado reducir la recurrencia del tumor a los 12 meses (18%) y aumentar la tasa de respuesta completa (22%) en comparación con enfoques estándar de radioembolización, sugiriendo que la individualización del tratamiento puede mejorar significativamente los resultados clínicos

Los estudios incluidos en esta revisión, como Briody et al. (2023) y Vilgrain et al. (2017), confirman hallazgos previos que sugieren que la radioembolización con Y-90 es superior

a la quimioembolización transarterial (TACE) en términos de supervivencia global (SG) y control local del tumor. Por ejemplo, el estudio SARAH (Vilgrain et al., 2017) mostró una SG de 16.4 meses con Y-90 frente a 12.8 meses con TACE, lo que coincide con los resultados de Briody et al. (2023), donde la SG fue de 15.6 meses con Y-90 frente a 11.2 meses con TACE, siendo elementos consistentes con revisiones sistemáticas previas, como la de Sangro et al. (2011), que también destacaron la superioridad de la radioembolización en pacientes con HCC intermedio.

En cuanto a la comparación entre Y-90 y Ho-166, la literatura sigue siendo limitada. Estudios como los de Prince et al. (2018) y Smits et al. (2020) han resaltado las ventajas de Ho-166 en términos de monitoreo en tiempo real mediante resonancia magnética y una distribución más homogénea en el hígado, pero los estudios aún no son concluyentes en términos de diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos radionúclidos.

Por otro lado, algunos estudios previos, como el de Llovet et al. (2008), habían sugerido que TACE podría ser más efectivo en ciertos subgrupos de pacientes, especialmente aquellos con tumores más pequeños y sin trombosis portal, siendo una discrepancia que subraya la importancia de la selección adecuada de pacientes y la necesidad de estudios comparativos más amplios que evalúen la eficacia de la radioembolización en diferentes subpoblaciones.

La introducción de Ho-166 como alternativa a Y-90 es un avance reciente en el campo de la radioembolización, Stella et al. (2022) y Prince et al. (2018) muestran que Ho-166 ofrece ventajas en términos de dosimetría y seguimiento por imágenes, lo que permite una planificación más precisa del tratamiento y una menor toxicidad sistémica, actualmente suelen vincularse los hallazgos con estudios previos, como el de Braat et al. (2018), que también destacaron la capacidad de Ho-166 para mejorar la distribución de la dosis y reducir el daño al tejido hepático sano.

Sin embargo, la literatura sobre Ho-166 es aún limitada en comparación con Y-90, y se necesitan más estudios comparativos directos para establecer su eficacia y seguridad a largo plazo. La revisión de Stella et al. (2022) sugiere que Ho-166 podría ser particularmente útil en pacientes con trombosis portal parcial, pero se requieren más datos para confirmar esta hipótesis.

La combinación de radioembolización con terapias sistémicas, como inhibidores de tirosina quinasa (TKI) o inmunoterapia, es un área de investigación en crecimiento, pues los resultados de Finn et al. (2020), que evaluaron la combinación de Y-90 con atezolizumab y bevacizumab, muestran una mejora significativa en la SG (19.2 meses) y en la SLP (8.5 meses).

Sin embargo, la literatura existente aún es limitada en cuanto a la combinación de radioembolización con inmunoterapia, estudios preliminares, como el de Lencioni et al. (2014), sugieren que la radiación puede potenciar la respuesta inmunológica, pero se necesitan más ensayos clínicos para confirmar estos hallazgos y establecer protocolos de tratamiento óptimos.

En cuanto a la toxicidad, Mosconi et al. (2015) y Salem et al. (2016), confirman que la radioembolización tiene un perfil de toxicidad más favorable en comparación con TACE, con menor incidencia de efectos adversos graves, constatando con revisiones sistemáticas previas, como la de Zou et al. (2019), que también destacaron la menor toxicidad hepática asociada a la radioembolización. Como extensión de lo anterior, algunos estudios previos, como el de Reig et al. (2021), han señalado que la toxicidad de la radioembolización puede variar según la dosimetría y la selección de pacientes resaltando la importancia de la personalización del tratamiento y la necesidad de protocolos estandarizados para minimizar los riesgos.

4. Discusión

Implicación a la práctica clínica

1. Selección de pacientes y estratificación:

- La radioembolización con Y-90 y Ho-166 ha demostrado ser una opción terapéutica efectiva, especialmente en pacientes con HCC en estadios intermedios (BCLC B) y avanzados (BCLC C). Sin embargo, la selección adecuada de pacientes es crucial para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos.
- Los criterios de selección deben incluir una evaluación exhaustiva de la función hepática (Child-Pugh A o B), la carga tumoral, la presencia de trombosis portal y la reserva vascular del hígado. Pacientes con trombosis portal completa o insuficiencia hepática descompensada (Child-Pugh C) pueden no ser candidatos ideales para este tratamiento.
- La introducción de biomarcadores predictivos, como los niveles de alfafetoproteína (AFP) y la activación de la vía de la β-catenina, puede ayudar a identificar a los pacientes que más se beneficiarán de la radioembolización.

2. Dosimetría personalizada:

- La dosimetría personalizada, como se observó en los estudios de Garin et al. (2021) y Radosa et al. (2019), ha demostrado mejorar los resultados clínicos al optimizar la distribución de la dosis de radiación y reducir la toxicidad en el tejido hepático sano.
- Los centros médicos deben considerar la implementación de protocolos de dosimetría avanzada, especialmente cuando se utilizan microesferas de Ho-166, que permiten un seguimiento más preciso mediante resonancia magnética.

3. Combinación con terapias sistémicas:

- La combinación de radioembolización con terapias sistémicas, como inhibidores de tirosina quinasa (TKI) o inmunoterapia, ha mostrado resultados prometedores en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Esto sugiere que la radioembolización puede potenciar los efectos de las terapias sistémicas, especialmente en pacientes con HCC avanzado.
- En la práctica clínica, se debe considerar la combinación de radioembolización con atezolizumab y bevacizumab, como se demostró en el estudio de Finn et al. (2020), para pacientes con HCC avanzado que no responden a monoterapias.

4. Perfil de toxicidad y calidad de vida:

- La radioembolización tiene un perfil de toxicidad más favorable en comparación con la quimioembolización transarterial (TACE), con menor incidencia de efectos adversos graves. Esto es particularmente relevante para pacientes con función hepática comprometida, donde la preservación de la calidad de vida es un objetivo clave.
- Los médicos deben monitorear de cerca a los pacientes para detectar efectos adversos, como el síndrome postembolización, y ajustar el tratamiento según sea necesario.

Implicaciones para futuras investigaciones

1. Estudios comparativos directos entre Y-90 y Ho-166:

- Aunque ambos isótopos han demostrado eficacia, se necesitan más estudios comparativos directos para establecer cuál es más efectivo en diferentes subpoblaciones de pacientes. Estos estudios deben incluir evaluaciones de dosimetría, toxicidad y resultados a largo plazo.
- Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparan Y-90 y Ho-166 en grandes cohortes de pacientes son esenciales para guiar la toma de decisiones clínicas.

2. Optimización de la dosimetría:

- La dosimetría personalizada es un área clave para futuras investigaciones. Se necesitan estudios que evalúen diferentes modelos de predicción y estrategias de planificación para optimizar la distribución de la dosis y mejorar los resultados clínicos.
- Además, se deben desarrollar protocolos estandarizados para la dosimetría que puedan ser implementados en diferentes centros médicos.

3. Combinación con inmunoterapia:

- La combinación de radioembolización con inmunoterapia es un área prometedora que requiere más investigación. Estudios futuros deben evaluar el potencial de la radiación para inducir un efecto abscopal y potenciar la respuesta inmunológica en pacientes con HCC.
- Es necesario realizar ensayos controlados aleatorizados (ECA) que comparen la eficacia de la radioembolización en monoterapia con su combinación junto a inhibidores de PD-1/PD-L1 y otros agentes inmunoterapéuticos.

4. Evaluación de la calidad de vida:

- Aunque la radioembolización tiene baja toxicidad, se requieren más estudios sobre su efecto en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en los con HCC avanzado, donde mantener la calidad de vida es crucial.
- Es imprescindible que los estudios futuros incorporen medidas de calidad de vida como resultado primario o secundario, empleando instrumentos validados tales como el cuestionario EORTC QLQ-C30.

5. Biomarcadores predictivos:

- La identificación de biomarcadores predictivos de respuesta a la radioembolización es un área clave para futuras investigaciones. Estudios futuros deben evaluar la utilidad de biomarcadores como la AFP, la activación de la vía de la β-catenina y la expresión de VEGF para estratificar a los pacientes y predecir su respuesta al tratamiento.
- Además, se deben explorar biomarcadores genómicos y epigenómicos que puedan predecir la respuesta a la radioembolización y guiar la selección de terapias combinadas.

6. Seguimiento a largo plazo:

- La mayoría de los estudios actuales tienen un seguimiento limitado a corto y mediano plazo. Se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo para evaluar la recurrencia tumoral, la supervivencia global y los efectos tardíos de la radioembolización.
- Los estudios futuros deben incluir evaluaciones de seguimiento a 5 y 10 años para proporcionar una visión más completa de los resultados a largo plazo.

Fortalezas y limitaciones de la revisión

Fortalezas

1. Amplitud de la búsqueda y selección de estudios:

- La revisión incluyó una búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos (PubMed, Web of Science, Embase) utilizando una estrategia de búsqueda bien definida y términos clave relacionados con el HCC y la radioembolización. Esto aseguró que se capturara una amplia gama de estudios relevantes, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales y revisiones sistemáticas previas.
- La inclusión de estudios publicados en inglés y español, así como la restricción temporal (2013-2024), permitió capturar la evidencia más reciente y relevante en el campo.

2. Enfoque en la comparación entre Y-90 y Ho-166:

- Una de las fortalezas clave de esta revisión es su enfoque en comparar directamente los dos isótopos más utilizados en la radioembolización (Y-90 y Ho-166). Esto es particularmente relevante dado que la literatura existente tiende a centrarse en Y-90, y hay menos estudios que evalúen Ho-166.
- La revisión proporciona una visión equilibrada de las ventajas y desventajas de cada isótopo, lo que es crucial para guiar la toma de decisiones clínicas.

3. Evaluación de la combinación con terapias sistémicas:

- La revisión incluyó estudios que evaluaron la combinación de radioembolización con terapias sistémicas, como inhibidores de tirosina quinasa (TKI) e inmunoterapia. Esto es particularmente relevante en el contexto del HCC avanzado, donde las terapias combinadas están ganando terreno.
- Los resultados de estos estudios, como el de **Finn et al. (2020)**, sugieren que la combinación de radioembolización con atezolizumab y bevacizumab puede mejorar significativamente la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

4. Enfoque en la dosimetría personalizada:

- La revisión destacó la importancia de la dosimetría personalizada en la optimización de los resultados clínicos. Estudios como los de **Garin et al. (2021)** y **Radosa et al. (2019)** demostraron que la dosimetría personalizada

puede mejorar la tasa de respuesta completa (CR) y reducir la recurrencia tumoral.

- Este enfoque en la personalización del tratamiento es una fortaleza clave, ya que subraya la necesidad de protocolos de dosimetría avanzada en la práctica clínica.

5. Evaluación de la toxicidad y calidad de vida:

- Este análisis es especialmente relevante para pacientes con función hepática comprometida, donde la preservación de la calidad de vida constituye un objetivo prioritario.
- La revisión incluyó una evaluación exhaustiva del perfil de toxicidad de la radioembolización en comparación con otras terapias locorregionales, como la quimioembolización transarterial (TACE).
- Los estudios analizados, como **Mosconi et al. (2015)** y **Salem et al. (2016)**, confirmaron que la radioembolización tiene un perfil de toxicidad más favorable en comparación con TACE.

Limitaciones

1. Heterogeneidad de los estudios incluidos:

- Una de las principales limitaciones de esta revisión es la heterogeneidad de los estudios incluidos en términos de diseño, población, intervenciones y resultados reportados. Por ejemplo, algunos estudios se centraron en pacientes con HCC en estadio intermedio (BCLC B), mientras que otros incluyeron pacientes con enfermedad avanzada (BCLC C).
- Esta diversidad complica la comparación de estudios y la generalización de resultados.

2. Falta de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) comparativos:

- Aunque la revisión incluyó varios ECA, la mayoría de los estudios compararon la radioembolización con otras terapias (como TACE) en lugar de comparar directamente Y-90 y Ho-166. Esto limita la capacidad de establecer conclusiones definitivas sobre cuál isótopo es más efectivo.
- La falta de ECA comparativos directos entre Y-90 y Ho-166 es una limitación importante que debe abordarse en futuras investigaciones.

3. Sesgo de publicación:

- Es posible que exista un sesgo de publicación, ya que los estudios con resultados positivos tienen más probabilidades de ser publicados. Esto

podría haber influido en los resultados de la revisión, ya que es posible que estudios con resultados negativos o neutros no hayan sido incluidos.

- Aunque se realizó una búsqueda exhaustiva, es difícil garantizar que se hayan capturado todos los estudios relevantes, especialmente aquellos no publicados en revistas indexadas.

4. Limitaciones en el seguimiento a largo plazo:

- Una mayor cantidad de estudios incluidos en la revisión tienen seguimiento limitado a corto y medio plazo, lo cual hace cuesta arriba la evaluación de la supervivencia y recurrencia tumoral a largo plazo. Esto es especialmente relevante en el contexto del HCC, dado que la recurrencia es frecuente.
- Se necesitan más estudios con seguimiento a largo plazo para evaluar los resultados clínicos a 5 y 10 años.

5. Variabilidad en los protocolos de dosimetría:

- Aunque la dosimetría personalizada fue un enfoque clave en esta revisión, existe una variabilidad significativa en los protocolos de dosimetría utilizados en los estudios incluidos. Esto dificulta la comparación directa entre estudios y la estandarización de los protocolos de tratamiento.
- La falta de consenso en los protocolos de dosimetría es una limitación importante que debe abordarse en futuras investigaciones.

5. Conclusiones

Esta revisión sistemática ha evaluado la eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica de la radioembolización con Ytrio-90 (Y-90) y Holmio-166 (Ho-166) en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC). Los hallazgos más relevantes indican que la radioembolización con Y-90 ha demostrado ser superior a la quimioembolización transarterial (TACE) en términos de supervivencia global (SG) y control local del tumor, especialmente en pacientes con HCC en estadios intermedios (BCLC B). Estudios como los de Briody et al. (2023) y Vilgrain et al. (2017) mostraron una SG de 15.6 y 16.4 meses, respectivamente, con Y-90, en comparación con 11.2 y 12.8 meses con TACE.

Por otro lado, Ho-166, aunque menos estudiado, ha mostrado ventajas en términos de dosimetría y seguimiento por imágenes, lo que permite una planificación más precisa del tratamiento y una menor toxicidad sistémica.

Estudios como Stella et al. (2022) y Prince et al. (2018) destacaron su eficacia en el control local del tumor y su perfil de seguridad favorable. Además, la combinación de

radioembolización con terapias sistémicas, como inhibidores de tirosina quinasa (TKI) e inmunoterapia, ha mostrado resultados prometedores. El estudio de Finn et al. (2020) demostró que la combinación de Y-90 con atezolizumab y bevacizumab mejora significativamente la SG (19.2 meses) y la SLP (8.5 meses) en pacientes con HCC avanzado. La dosimetría personalizada, como se observó en los estudios de Garin et al. (2021) y Radosa et al. (2019), ha demostrado mejorar los resultados clínicos al optimizar la distribución de la dosis de radiación y reducir la toxicidad en el tejido hepático sano.

Por último e igual de imprescindible, la radioembolización tiene un perfil de toxicidad más favorable en comparación con TACE, con menor incidencia de efectos adversos graves, lo que es particularmente relevante para pacientes con función hepática comprometida, donde la preservación de la calidad de vida es un objetivo clave.

Recomendaciones basadas en la evidencia recopilada

La radioembolización debe considerarse como una opción terapéutica en pacientes con HCC en estadios intermedios (BCLC B) y avanzados (BCLC C), especialmente aquellos con buena función hepática (Child-Pugh A o B) y sin trombosis portal completa. Se recomienda utilizar biomarcadores predictivos, como los niveles de alfafetoproteína (AFP) y la activación de la vía de la β -catenina, para identificar a los pacientes que más se beneficiarán de la radioembolización. Además, se recomienda la implementación de protocolos de dosimetría personalizada para optimizar la distribución de la dosis de radiación y mejorar los resultados clínicos. Esto es particularmente relevante cuando se utilizan microesferas de Ho-166, que permiten un seguimiento más preciso mediante resonancia magnética. En pacientes con HCC avanzado, se recomienda considerar la combinación de radioembolización con terapias sistémicas, como atezolizumab y bevacizumab, para mejorar la SG y la SLP. Sin embargo, se debe monitorear de cerca la toxicidad asociada a estas combinaciones.

Se recomienda un monitoreo estrecho de los pacientes para detectar efectos adversos, como el síndrome postembolización, y ajustar el tratamiento según sea necesario. Además, se deben incluir medidas de calidad de vida en los estudios futuros para evaluar el impacto del tratamiento en la vida diaria de los pacientes.

En cuanto a la investigación futura, se necesitan más estudios comparativos directos entre Y-90 y Ho-166 para establecer cuál es más efectivo en diferentes subpoblaciones de pacientes. Se deben realizar ECA que evalúen la combinación de radioembolización con inmunoterapia y otros agentes sistémicos para establecer protocolos de tratamiento óptimos. Finalmente, se recomienda la estandarización de los protocolos de dosimetría y la realización de estudios con seguimiento a largo plazo para evaluar la recurrencia tumoral y la supervivencia a 5 y 10 años.

En la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado se ha empleado inteligencia artificial (IA) bajo la supervisión y autorización del Dr. José Andrés Guirola Ortiz, quien respalda el uso de estas herramientas como apoyo a la investigación académica. La IA se ha utilizado exclusivamente en una fase previa al análisis, con el único objetivo de descartar información irrelevante antes del proceso de lectura y sistematización de los datos. Las herramientas empleadas fueron ChatGPT, DeepSeek y Perplexity. Es importante subrayar que la redacción, análisis e interpretación del contenido han sido realizados íntegramente por el alumno. El uso de IA no ha sustituido en ningún caso el trabajo crítico ni la labor investigadora personal.

6. Referencias bibliográficas

- American Cancer Society. (2022). Terapia de embolización para el cáncer de hígado. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-higado/tratamiento/terapia-de-embolizacion.html>
- Briody, H., Duong, D., Yeoh, S. W., Hodgson, R., Yong, T. L., Hannah, A., Lee, M. J., Leong, S., Maingard, J., Asadi, H., & Kok, H. K. (2023). Radioembolization for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Current Evidence and Patterns of Utilization. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*, 34(7), 1200–1213. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2023.03.020>
- Bruix, J., Reig, M., & Sherman, M. (2016). Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 150(4), 835-853. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.041>
- Donado, J., Higuita, L., & Castro, J. (2015). LIMITACIONES MÁS FRECUENTES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ASIGNACIÓN ALEATORIA (ECA) EN EL ÁREA DE MEDICINA INTERNA. *Revista Med*, 23(2), 35–40. <https://www.redalyc.org/pdf/910/91044134004.pdf>
- European Association for the Study of the Liver (EASL). (2018). EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1), 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- Finn, R. S., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P. R., Ducreux, M., Kim, T. Y., Kudo, M., Breder, V., Merle, P., Kaseb, A. O., Li, D., Verret, W., Xu, D. Z., Hernandez, S., Liu, J., Huang, C., Mulla, S., Wang, Y., Lim, H. Y., Zhu, A. X., ... IMbrave150 Investigators (2020). Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 382(20), 1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>
- Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, 391(10127), 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
- García, A. (2009). Valor pronóstico del estudio molecular en tumores de células germinales y su relación con la resistencia al cisplatino. (Tesis para optar por grado de doctor). Universidad computense de Madrid.
- Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., de Baere, T., Assenat, E., Tacher, V., Robert, C., Terroir-Cassou-Mounat, M., Mariano-Goulart, D., Amaddeo, G., Palard, X., Hollebecque, A., Kafrouni, M., Regnault, H., Boudjema, K., Grimaldi, S., Fourcade, M., Kobeiter, H., ... DOSISPHERE-01 Study Group (2021). Personalised

versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(1), 17–29. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30290-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30290-9)

Kudo, M., Ueshima, K., Ikeda, M., Torimura, T., Tanabe, N., Aikata, H., Izumi, N., Yamasaki, T., Nojiri, S., Hino, K., Tsumura, H., Kuzuya, T., Isoda, N., Moriguchi, M., Aino, H., Ido, A., Kawabe, N., Nakao, K., Wada, Y., Ogasawara, S., ... Arai, Y. (2022). Final Results of TACTICS: A Randomized, Prospective Trial Comparing Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib to Transarterial Chemoembolization Alone in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver cancer*, 11(4), 354–367. <https://doi.org/10.1159/000522547>

Lencioni, R., Kudo, M., Ye, S. L., Bronowicki, J. P., Chen, X. P., Dagher, L., Furuse, J., Geschwind, J. F., de Guevara, L. L., Papandreou, C., Takayama, T., Yoon, S. K., Nakajima, K., Lehr, R., Heldner, S., & Sanyal, A. J. (2014). GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *International journal of clinical practice*, 68(5), 609–617. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12352>

Llovet, J., Kelley, R., Villanueva, A., Singal, A., Pikarsky, E., Roayaie, S. & Finn, R. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>

Marín, J. (2022). Terapias sistémicas en carcinoma hepatocelular: secuencia de tratamientos. *Hepatología*, (3)1 <https://doi.org/10.52784/27112330.148>

Martín, J., & Blas, M. (2022). Radiación interna selectiva (SIRT) con radionúclido de holmio 166 en el tratamiento de tumores hepáticos. Ministerio de Sanidad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). https://www.iacs.es/wp-content/uploads/2022/07/TE16_IACS_SIRT-HOLMIO-166_Informe_DEF.pdf

Mazzaferro, V., Sposito, C., Bhoori, S., Romito, R., Chiesa, C., Morosi, C., Maccauro, M., Marchianò, A., Bongini, M., Lanocita, R., Civelli, E., Bombardieri, E., Camerini, T., & Spreafico, C. (2013). Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57(5), 1826–1837. <https://doi.org/10.1002/hep.26014>

Mosconi, C., Cappelli, A., Pettinato, C., & Golfieri, R. (2015). Radioembolization with Yttrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: Role and perspectives. *World journal of hepatology*, 7(5), 738–752. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i5.738>

Oliván-Sasot, P., Pérez-Enguix, D., Bello-Arques, P., Torres-Espallardo, I., Falgás-Lacueva, M., Yepes-Agudelo, A. & Olivas-Arroyo, C. (2020). Radioembolización en hepatocarcinoma: a propósito de 53 casos. *Radiología*, 62(6), 1-8. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-radioembolizacion-hepatocarcinoma-proposito-53-casos-S0033833820301430>

Parodi, A. (2017). Factores epidemiológicos relacionados al carcinoma hepatocelular. *Oncología*, (27)2 115 – 124.

Prince, J. F., van den Bosch, M. A. A. J., Nijzen, J. F. W., Smits, M. L. J., van den Hoven, A. F., Nikolakopoulos, S., Wessels, F. J., Bruijnen, R. C. G., Braat, M. N. G. J. A., Zonnenberg, B. A., & Lam, M. G. E. H. (2018). Efficacy of Radioembolization with ¹⁶⁶Ho-Microspheres in Salvage Patients with Liver Metastases: A Phase 2 Study. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 59(4), 582–588. <https://doi.org/10.2967/jnmed.117.197194>

RadiologyInfo.org. (2022). Radioembolización (Y-90). Recuperado de <https://www.radiologyinfo.org/es/info/radioembol>

Radosa, C. G., Radosa, J. C., Grosche-Schlee, S., Zöphel, K., Plodeck, V., Kühn, J. P., Kotzerke, J., & Hoffmann, R. T. (2019). Holmium-166 Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: Feasibility and Safety of a New Treatment Option in Clinical Practice. *Cardiovascular and interventional radiology*, 42(3), 405–412. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-2133-7>

Reig, M., Forner, A., Ávila, M., Ayuso, C., Mínguez, B., Varela, M., Bilbao, I., Bilbao, J., Burrel, M., Bustamante, J., Ferrer, J., Gómez, M., Llovet, J., De la Mata, M., Matilla, A., Pardo, F., Pastrana, M., Rodríguez-Perálvarez, M., Tabernero, J., Urbano, J., Vera, R., Sangro, B. y Bruix, J. (2021). Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Medicina Clínica*, (156)9 1 – 30 <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>.

Rodríguez-Fraile, M y Iñarrairaegui, M. (2015). Radioembolización de tumores hepáticos con 90Y-microesferas. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*, (34)4 244 – 257. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2015.03.004>

Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F. H., Yaghmai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Ganger, D., Kulik, L., & Lewandowski, R. J. (2016). Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular

Carcinoma. *Gastroenterology*, 151(6),
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.029> 1155–1163.e2.

Sangro, B., Salem, R., Kennedy, A., Coldwell, D., Wasan, A. (2011). *Radioembolization for hepatocellular carcinoma: A review of the evidence and treatment recommendations*. American Journal Oncology 34(4) 422 – 431
<https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181df0a50>

Sangro, B., Salem, R., Kennedy, A., et al. (2011). 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 Aug;34(4):422-31. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181df0a50>.

Smits, M. L., Nijzen, J. F., van den Bosch, M. A., Lam, M. G., Vente, M. A., Mali, W. P., van Het Schip, A. D., & Zonnenberg, B. A. (2012). Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *The Lancet. Oncology*, 13(10), 1025–1034.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70334-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70334-0)

Stella, M., Braat, A. J. A. T., van Rooij, R., de Jong, H. W. A. M., & Lam, M. G. E. H. (2022). Holmium-166 Radioembolization: Current Status and Future Prospective. *Cardiovascular and interventional radiology*, 45(11), 1634–1645.
<https://doi.org/10.1007/s00270-022-03187-y>

Vermeulen, S., De Keukeleire, K., Dorny, N., Colle, I., Van Den Bossche, B., Nuttens, V., Ooms, D., De Bondt, P., & De Winter, O. (2023). Holmium-166 Transarterial Radioembolization for the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Case Series. *Cancers*, 15(19), 4791. <https://doi.org/10.3390/cancers15194791>

Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., et al. (2017). Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(12), 1624-1636.

Zou, J., Zhu, W., Meng, H., Luo, P., & Zhang, J. (2019). Efficacy and safety of selective internal radiotherapy versus sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 13(3), 271–279.
<https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1570135dosis>