

Colaboración especial

## Cirugía y radioembolización de tumores hepáticos

D. Aliseda<sup>a</sup>, F. Rotellar<sup>a</sup>, L. Sancho<sup>b</sup>, J.F. Batidas<sup>c</sup>, A. Martínez de la Cuesta<sup>d</sup> y M. Rodríguez-Fraile<sup>c,\*</sup><sup>a</sup> Departamento de Cirugía General, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España<sup>b</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España<sup>c</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España<sup>d</sup> Servicio de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de mayo de 2023

Aceptado el 8 de junio de 2023

On-line el 30 de junio de 2023

Palabras clave:

Cirugía

Radioembolización

Resección hepática

Hipertrofia

Downstaging

## RESUMEN

La resección quirúrgica se considera el tratamiento curativo por excelencia para los pacientes con tumores hepáticos primarios o metastásicos. Sin embargo, menos de 40% de ellos son candidatos a cirugía, ya sea por factores no modificables (comorbilidades, edad, disfunción hepática...), como por la invasión o proximidad del tumor a los principales pedículos vasculares, la falta de un futuro remanente hepático (FRH) adecuado para mantener una función hepática postoperatoria, o criterios de tamaño y número tumoral. En estos últimos factores, la radioembolización hepática ha mostrado tener un papel como herramienta prequirúrgica, ya sea mediante la hipertrofia del FRH o mediante la reducción del tamaño tumoral que consigue disminuir la estadificación tumoral (término conocido como «downstaging»). A estos se suma un tercer factor, que es su capacidad de aplicar el test del tiempo, que permite identificar aquellos pacientes que presenten en un plazo corto de tiempo progresión de la enfermedad (tanto a nivel local como a distancia), evitándoles una cirugía innecesaria. En este trabajo se pretende hacer una revisión de la radioembolización como herramienta facilitadora de la cirugía hepática, tanto a través de la experiencia de nuestro centro como de la evidencia científica disponible.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier

España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. All rights reserved.

## Surgery and radioembolization of liver tumors

## ABSTRACT

Surgical resection is considered the curative treatment par excellence for patients with primary or metastatic liver tumors. However, less than 40% of them are candidates for surgery, either due to non-modifiable factors (comorbidities, age, liver dysfunction...), or to the invasion or proximity of the tumor to the main vascular requirements, the lack of a future liver remnant (FLR) adequate to maintain postoperative liver function, or criteria of tumor size and number. In these last factors, hepatic radioembolization has been shown to play a role as a presurgical tool, either by hypertrophy of the FLR or by reducing tumor size that manages to reduce tumor staging (term known as “downstaging”). To these is added a third factor, which is its ability to apply the test of time, which makes it possible to identify those patients who present progression of the disease in a short period of time (both locally and at distance), avoiding an unnecessary surgery. This paper aims to review RE as a tool to facilitate liver surgery, both through the experience of our center and the available scientific evidence.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier

España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. All rights reserved.

## Introducción

Las terapias locorreregionales desempeñan un papel destacado en el tratamiento de los tumores hepáticos, especialmente del carcinoma hepatocelular (CHC) tanto en estadios precoces como avanzados. La quimioembolización transarterial (TACE) sigue siendo el tratamiento estándar y más globalmente utilizado para

el CHC en el estadio intermedio<sup>1</sup>. Sin embargo, existe cada vez más evidencia que demuestra la eficacia de otras terapias locorreregionales, como la radioembolización (RE) con Itrio-90 (<sup>90</sup>Y) o con Holmio-166 (<sup>166</sup>Ho), en el tratamiento de tumores hepáticos primarios y metastásicos.

El término RE se refiere a la aplicación de altas dosis de irradiación β de corto alcance utilizando microesferas cargadas con <sup>90</sup>Y o con <sup>166</sup>Ho. Actualmente se disponen de dos tipos de microesferas marcadas con <sup>90</sup>Y, de resina (Sir-Spheres®, Sirtex Medical Ltd., Sydney, Australia), que es en la que se basa la experiencia de nuestro centro, y de vidrio (Therasphere®, Boston Scientific, Boston,

\* Autor para correspondencia.

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

MA, EE, UU.), mientras que marcadas con  $^{166}\text{Ho}$ , solo se dispone de microesferas de ácido poli-L-láctico (PLLA) (QuiremSpheres®, Quirem Medical B.V., Deventer, Países Bajos).

La administración de las microesferas por vía intraarterial permite alcanzar selectivamente los tumores hepáticos (aprovechándose de su principal vascularización arterial), minimizando la radiación del hígado no tumoral. Tanto el  $^{90}\text{Y}$  como el  $^{166}\text{Ho}$  presentan un rango medio de penetración bajo (2,5 mm y 2,2 mm, respectivamente), por lo que se consigue administrar dosis muy altas en el tumor con una radiación mínima en los tejidos situados a más de 1 cm de este<sup>2</sup>. Esto permite maximizar la dosis absorbida por el tejido tumoral y minimizar la dosis recibida por tejido adyacente. De esta manera se mejora la respuesta observada mientras se reducen las complicaciones derivadas de la radiación del tejido hepático normal. Pero como se verá a lo largo de este trabajo, los beneficios de la RE van mucho más allá de su capacidad tumoricida, lo que la convierte en una terapia locoregional con un gran potencial terapéutico.

Es importante destacar que dependiendo del tipo de microesferas empleadas, existen diferencias en los valores de dosis absorbidas que se prescriben en el estudio de planificación (tomografía por emisión de fotón único/tomografía computarizada [SPECT/TC] con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroagregados de albúmina [MAA] o con  $^{166}\text{Ho}$ -PLLA). Parece que estas diferencias se deben en gran medida a la diferencia en el número de partículas inyectadas, que condicionan diferencias en el efecto biológico, tanto en términos de eficacia como de toxicidad. Así, potencialmente, para la misma actividad prescrita, el mayor número de microesferas de resina puede proporcionar una distribución de dosis más uniforme, con un mayor efecto biológico<sup>3</sup>, por lo que generalmente las dosis absorbidas necesarias para producir un efecto tumoricida con este tipo de esferas son inferiores que con las de vidrio e incluso las de  $^{166}\text{Ho}$ .

Desde los primeros estudios realizados a principios de los años 60 del siglo pasado, el desarrollo e investigación en las aplicaciones clínicas de la RE han logrado que hoy en día ya esté integrada dentro del arsenal terapéutico de los principales tumores hepáticos primarios y metastásicos. Dependiendo de la intención con la que se quiera aplicar, la RE con  $^{90}\text{Y}$  ha demostrado ser efectiva tanto como un tratamiento puramente ablativo (y potencialmente curativo en estadios iniciales), como paliativo en estadios avanzados de la enfermedad<sup>4</sup>.

Sin embargo, debemos destacar el papel de la RE como herramienta prequirúrgica. Frente a otros tratamientos intraarteriales (como la TACE), la RE destaca por su capacidad de hipertrofiar el futuro remanente hepático (FRH) cuando se aplica al tejido sano contralateral. Igualmente, su eficacia en la reducción del tamaño tumoral permite disminuir la estadificación tumoral (término conocido como «*downstaging*»). Ambos efectos son los pilares que permiten acceder a la cirugía<sup>5,6</sup>, único tratamiento potencialmente curativo en estos pacientes. Pero cabe destacar un tercer factor: el test del tiempo. Para lograr conseguir estos efectos (disminución de tamaño/hipertrofia contralateral) es preciso que transcurran al menos tres a cuatro meses. La ausencia de progresión a distancia durante este tiempo ayuda a confirmar la indicación quirúrgica en un contexto generalmente de tumores avanzados o biológicamente agresivos. Aplicada, por tanto, con intención prequirúrgica, la RE ofrece la posibilidad de un tratamiento potencialmente curativo a pacientes con tumores hepáticos primarios y metastásicos cuyo pronóstico sin cirugía sería modesto. Es importante destacar que, para conseguir unos resultados adecuados, es necesario su manejo e indicación en el contexto de un equipo multidisciplinar. El equipo quirúrgico debe definir las necesidades para lograr convertir la enfermedad en resecable, oncólogos y hepatólogos deben centrar este tratamiento en el contexto de la enfermedad oncológica o hepática respectivamente, y el trabajo conjunto del radiólogo

intervencionista y del médico nuclear debe permitir diseñar el tratamiento más eficaz para lograr dichos objetivos.

## La cirugía hepática como tratamiento curativo de tumores hepáticos primarios

La resección quirúrgica se considera el tratamiento curativo por excelencia para los pacientes con tumores hepáticos primarios<sup>7,8</sup>. La resección hepática (RH) debe asegurar la extirpación completa del tumor con márgenes libres (resección R0) y la preservación de un remanente hepático suficiente. Bajo estas condiciones, en pacientes correctamente seleccionados con CHC o colangiocarcinoma intrahepático (CCi), la tasa de supervivencia a cinco años de la RH se encuentra respectivamente en torno a 70-80% y 25-40%. Por otro lado, el trasplante hepático (TH) se considera una alternativa a la RH con potencial curativo. En pacientes con CHC dentro de los criterios de Milán (un nódulo tumoral menor de 5 cm o dos a tres nódulos menores de 3 cm), las tasas de supervivencia postrasplante a cinco años llegan a alcanzar 75-80%, con la ventaja frente a la resección de un bajo riesgo de recurrencia y la eliminación de la cirrosis hepática subyacente<sup>9,10</sup>. El papel del TH en pacientes con CCi es más limitado, aunque ha emergido en los últimos años como una prometedora estrategia terapéutica. Actualmente, el TH de inicio se reserva para aquellos pacientes con CCi muy precoz que no son susceptibles de RH, normalmente debido a una disfunción hepática subyacente significativa<sup>11</sup>.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con tumores hepáticos primarios son diagnosticados en un estadio avanzado y no son candidatos a cirugía (RH o TH). De hecho, solo 10-40% de todos los pacientes con tumores hepáticos primarios son candidatos a RH en el momento del diagnóstico<sup>7</sup>. Las comorbilidades, la edad, la disfunción hepática o complicaciones derivadas de la cirrosis son, entre otros, factores no modificables que contraindican la RH o el TH en estos pacientes. Por otro lado, factores como la invasión o proximidad del tumor a los principales pedículos vasculares, la falta de un FRH adecuado para mantener una función hepática postoperatoria suficiente o criterios de tamaño y número tumoral impiden también el acceso a la RH y al TH a una gran proporción de pacientes. Son este último subgrupo de pacientes no candidatos a cirugía en los que es posible aplicar la RE con el objetivo final de alcanzar unos criterios que permitan realizar una cirugía segura, oncológicamente adecuada y con potencial curativo.

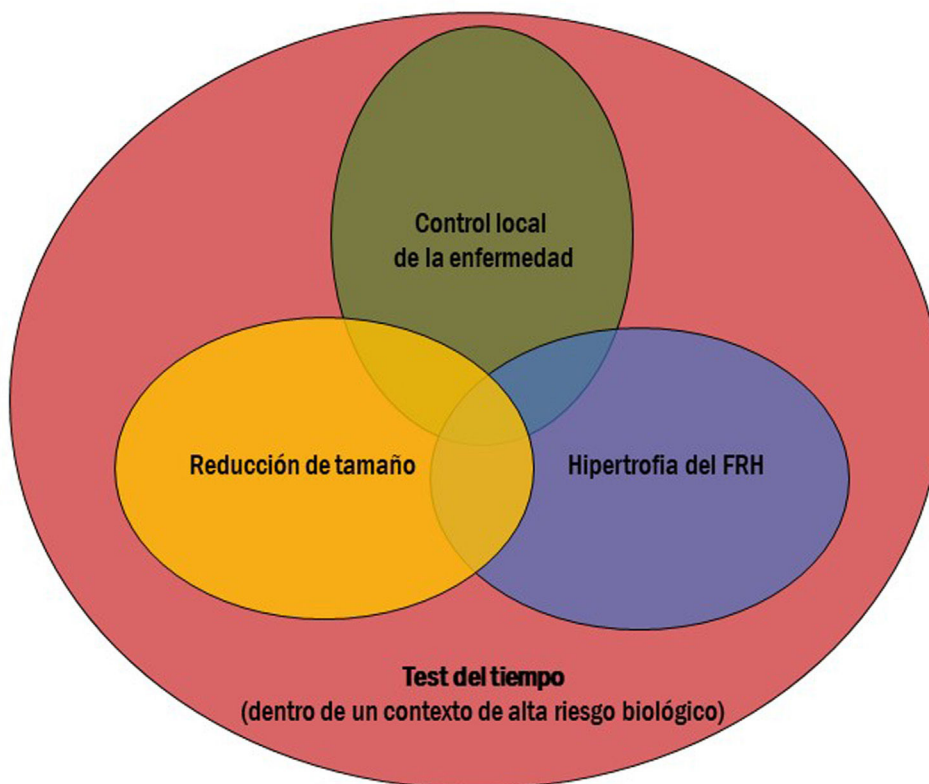
## Resección hepática y radioembolización

La RE se puede aplicar previamente a la cirugía con una combinación de los siguientes objetivos, según cada caso concreto:

1. Disminución del estadio tumoral (*downstaging*).
2. Hipertrofia del FRH.
3. Control local de la enfermedad.
4. Test del tiempo.

El tratamiento de RE se realiza generalmente con la intención de conseguir dos o más de estos objetivos al mismo tiempo (fig. 1). Dado que los objetivos que se buscan a nivel hepático se aplican generalmente dentro de un contexto de alto riesgo biológico tumoral, el último factor (test del tiempo) suele ser estar presente en la mayoría de los casos. La finalidad de este tiempo es identificar aquellos pacientes que presenten en un plazo corto de tiempo progresión de la enfermedad (tanto a nivel local como a distancia), y así evitarles una cirugía innecesaria.

Dependiendo del objetivo principal con el que se aplique la RE y la anatomía arterial de cada paciente, se debe diseñar el tratamiento de forma personalizada. Esto incluye en qué lugar(es)



**Figura 1.** Objetivos de la radioembolización como facilitador de la cirugía hepática.

del árbol arterial administrar las microesferas, así como la planificación de dosis administrada en cada lugar y estimación de dosis absorbidas por el tumor y el parénquima hepático sano.

A continuación se describen los principales objetivos de la RE:

#### Downstaging del tumor

El concepto de *downstaging* del tumor se refiere a la reducción de la carga tumoral viable con el objetivo de cumplir los criterios de acceso al tratamiento quirúrgico (TH o RH). En esencia, el *downstaging* actúa como herramienta para seleccionar un subconjunto de pacientes con una biología tumoral favorable –que responden a los tratamientos de reducción de estadio– y cuyos resultados oncológicos se han demostrado favorables tras el TH o la RH. Al igual que en otros centros, en el nuestro se prioriza la RE como principal herramienta de *downstaging* por encima de otros tratamientos locoregionales como puede ser la TACE<sup>12</sup>.

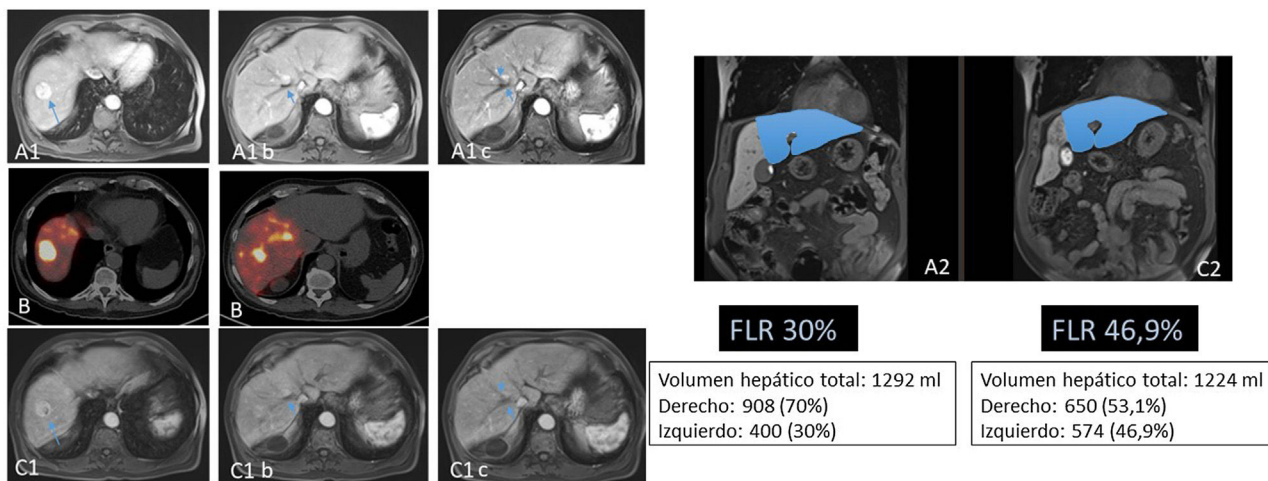
El *downstaging* del tumor con intención de alcanzar criterios de TH se ofrece en nuestro centro a pacientes seleccionados con CHC multinodular, función hepática preservada, sin enfermedad extrahepática y que se encuentren fuera de los criterios de *Up-to-7* (la suma del número de nódulos tumorales y del diámetro en centímetros del nódulo tumoral de mayor tamaño es menor o igual que siete). Bajo esta modalidad de tratamiento, la RE ofrece tasas de *downstaging* a TH de alrededor de entre 50 y 60%. Los resultados oncológicos posteriores son excelentes, observándose en los pacientes a los que se les redujo hasta criterios de Milán una supervivencia post-TH a cinco años de 78%, una tasa similar a la de los pacientes que inicialmente cumplen estos criterios y no necesitan una reducción de estadio<sup>13</sup>.

La RE tiene grandes aplicaciones cuando se quiere utilizar para *downstaging* con intención de lograr una RH posterior. La capacidad tumoricida de la RE permite, en pacientes con tumores hepáticos primarios y secundarios, reducir el tamaño tumoral de lesiones que

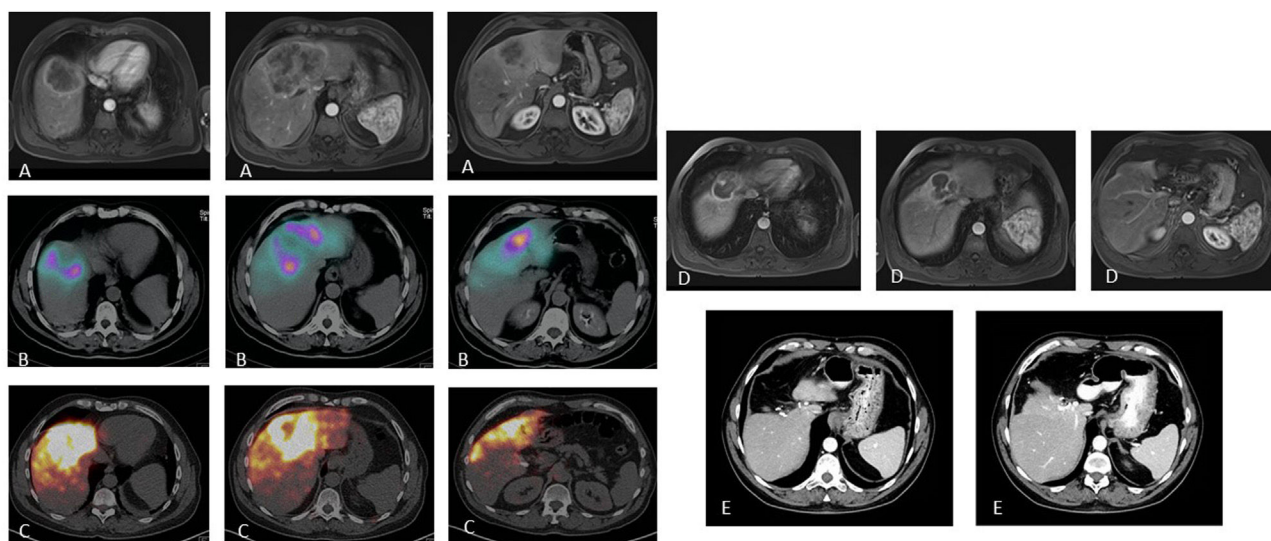
se encuentran próximos a estructuras vasculares o biliares (fig. 2). Cuando estos tumores afectan a estas estructuras de manera bilobar o cercanas a la bifurcación del hilio hepático, se consideran en su mayoría irresecables. En estos pacientes, la RE ha demostrado lograr altas tasas de respuesta tumoral significativa (alcanzando entre 60 y 90% de respuestas completas radiológicas) y control de la enfermedad permitiendo realizar una resección R0 posterior<sup>4,14</sup>.

En pacientes con tumores resecables con alto riesgo biológico tumoral que precisan una RH mayor o extendida, la RE segmentaria se puede aplicar con intención de reducir el tamaño tumoral. Esta modalidad permite valorar la respuesta local y la evolución de la enfermedad a la vez que facilita la realización de hepatectomías menos extensas, un factor especialmente útil en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal (mCCR) (fig. 3). Esto conlleva una disminución del riesgo de complicaciones asociadas a la extensión de la hepatectomía, así como un ahorro de parénquima hepático. En estos casos, la planificación de la RE debe ser lo más selectiva posible, con la finalidad de generar respuesta tumoral a la vez que se preserva la máxima cantidad de parénquima hepático no tumoral posible, permitiendo que la potencial resección sea más segura.

Cuando el principal objetivo de la RE es una reducción del tamaño tumoral, idealmente la infusión de las microesferas debe hacerse de forma selectiva en la/s arteria/s segmentaria/s o subsegmentaria/s de la que depende el tumor. De esta manera, la radiación administrada al tumor es máxima consiguiendo una mayor necrosis y una consecuente disminución de la masa tumoral. Cuando el estudio angiográfico y la SPECT/TC-MAA confirman la posibilidad de administrar el tratamiento casi de manera exclusiva al tumor o como mucho a dos segmentos hepáticos en los que se sitúa este, la finalidad del tratamiento será administrar una dosis tumoricida o ablativa de los segmentos (segmentectomía radica). Sin embargo, cuando por la localizaci3n del/os tumor/es, no sea posible una administraci3n selectiva de la RE, se ha de tener en cuenta en gran medida la dosis que recibiría el tejido no tumoral,



**Figura 2.** Paciente de 69 años con hepatocarcinoma binodular. No enfermedad a distancia. Función hepática conservada. Se aprecian dos lesiones en la resonancia magnética en segmentos VII y VIII (A). En imágenes A1b y A1c se aprecia que la lesión del segmento VIII está en contacto con la vena suprahepática derecha. Esto, unido al hecho de que el remanente hepático tras una hepatectomía derecha sería de 30% (A2), hicieron que se plantease la realización de una RE con la doble finalidad de *downstaging* e hipertrofia del remanente hepático. En el estudio PET-<sup>90</sup>Y (B) tras la administración por la arteria hepática derecha de 1,5 GBq de <sup>90</sup>Y-microesferas de resina, se comprobó la adecuada llegada del tratamiento a las lesiones tumorales (dosis absorbida media de 185 Gy) y al tejido no tumoral hepático derecho (dosis absorbida media de 76 Gy; V30 56%). A los cinco meses de la radioembolización se comprobó (C1) la separación de la lesión del VIII de la vena adyacente (C1b y C1c), junto a una adecuada hipertrofia del remanente (C2). El paciente fue tratado mediante hepatectomía derecha laparoscópica (no requirió transfusión; tres días de ingreso). En la fecha de la última revisión (72 meses tras la cirugía), el paciente seguía vivo y libre de enfermedad.



**Figura 3.** Paciente con carcinoma de recto estadio IV por metástasis única que afecta los segmentos centrales IVa, IVb y VIII tratada con quimioterapia neoadyuvante (FOLFOXIRI) con respuesta menor (A). Con la intención de reducir el tamaño tumoral (que requería cirugía hepática extrema) y como test del tiempo (primario no resecado y comportamiento tumoral incierto), se valora al paciente como candidato a RE. La SPECT/TC tras la inyección de MAA a través de las arterias segmentaria del VIII y accesoria de la hepática izquierda (B) muestra el adecuado acceso al tejido tumoral, con llegada a parte del tejido no tumoral pero con preservación de todos los segmentos hepáticos posteriores. Se administran 2,3 GBq de <sup>90</sup>Y-microesferas de resina. El estudio dosimétrico en el PET de <sup>90</sup>Y (C) calcula una dosis absorbida media en el tumor de 120 Gy y en el tejido no tumoral de 74,7 Gy. El estudio de resonancia magnética ocho meses después de la RE (D) muestra una reducción significativa del tamaño tumoral, lo que permite realizar una hepatectomía central laparoscópica (E) con mínima pérdida de sangre e ingreso de tres días. El paciente sigue vivo 72 meses después de la RE y ha permanecido libre de enfermedad tumoral hepática 54 meses tras la cirugía (presentó lesión metastásica en el segmento V/VIII que fue nuevamente resecada).

lo que en ocasiones condicionará la dosis absorbida por el tumor e incluso la idoneidad del paciente como candidato a RE.

Como se ha comentado previamente, dependiendo del tipo de esferas empleadas, las dosis absorbidas que se deben emplear pueden ser significativamente diferentes. En el caso de las esferas de vidrio, el estudio LEGACY demostró en un subconjunto de pacientes en los que se relacionó la dosis con la respuesta patológica de la pieza resecada o trasplantada, que cuando la dosis absorbida en el volumen hepático que incluía al tumor era superior a 400 Gy, se encontraba necrosis patológica completa<sup>4</sup>. Este valor está

respaldado por un estudio fase 2, en el que los investigadores encontraron una diferencia significativa en la dosis absorbida de los respondedores frente a los no respondedores (490 Gy vs. 275 Gy)<sup>15</sup>. Estos valores se refieren al cálculo unicompartmental, en el que únicamente se tiene en cuenta el volumen de tejido hepático que va a recibir la dosis, sin distinguir entre la dosis absorbida por el tumor y por el tejido no tumoral. Sin embargo, actualmente se recomienda el empleo de la dosimetría multicompartmental (que hace distinción entre las dosis recibida por cada uno de estos compartimentos tisulares) personalizada, ya que permite la optimización del

tratamiento. Por ello, se ha de tener en cuenta que la dosis absorbida por el tejido tumoral óptima establecida para este tipo de esferas es de > 200 Gy<sup>16</sup>.

En el caso de las esferas de resina, la dosis recomendada hasta el momento para conseguir respuesta tumoral es > 100–120 Gy, mientras que para producir una ablación de los segmentos en los que se localiza el tumor, de > 150 Gy. No obstante, es importante precisar que este último valor se definió a partir de la experiencia de los distintos autores implicados en las recomendaciones internacionales para este tipo de esferas, ya que en ese momento no se disponía de suficiente evidencia científica<sup>17</sup>. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio que al comparar la eficacia, seguridad y dosimetría de ambas esferas de <sup>90</sup>Y para producir una segmentectomía radical, determinaba que el umbral medio de dosis absorbida por tumor capaz de predecir la respuesta objetiva y completa del tumor fue, respectivamente, de 176 Gy y 247 Gy para resina y de 290 Gy y 481 Gy para vidrio<sup>18</sup>.

En el caso de las esferas de <sup>166</sup>Ho, la recomendación actual es prescribir una dosis absorbida por tumor > 150 Gy en el caso del HCC y > 90 Gy para las metástasis de tumor colorrectal (mCCR)<sup>3</sup>. Sin embargo, hasta el momento no se dispone de resultados que permitan establecer límites dosimétricos para estas esferas en la segmentectomía radical.

Si por el contrario, debido a la localización de las lesiones tumorales no es posible realizar una RE selectiva y previsiblemente el volumen a tratar será alrededor de los dos tercios del volumen hepático total, se ha de tener en cuenta la dosis absorbida que recibirá el tejido hepático no tumoral para evitar toxicidad hepática secundaria al tratamiento. Esta situación, menos habitual que la anterior, se podría encontrar en el contexto del uso de la RE como downstaging de la enfermedad con intención de alcanzar criterios de TH, o como se verá en el apartado 3, cuando el objetivo principal es el control de la enfermedad pero no es posible acceder de una manera selectiva al tumor. Para las esferas de vidrio, la recomendación es que la dosis absorbida media que reciba el tejido no tumoral total (tratado y no tratado) sea < 75 Gy (rango de 50–90 Gy) o < 120 Gy en el tejido sano tratado en aquellos pacientes con características similares a los incluidos en el estudio DOSISPHERE (Child-Pugh A, lesiones grandes y con al menos 30% de la reserva hepática preservada)<sup>3</sup>. En aquellos pacientes en los que para no sobrepasar estos límites en el tejido sano, no sea posible que el tejido tumoral reciba al menos 200 Gy (205 Gy en el caso de invasión macrovascular) deben considerarse otras alternativas terapéuticas<sup>16</sup>. Dado que estos umbrales se han establecido en su mayoría en pacientes cirróticos con CHC, pueden considerarse seguros también para pacientes con tumores distintos al CHC. Sin embargo, se requiere especial precaución en pacientes con CCI con cirrosis subyacente y después de la quimioterapia<sup>3</sup>. Respecto a las esferas de resina, las recomendación aceptada es que el tejido no tumoral reciba < 40 Gy, reduciéndose a < 30 Gy en pacientes que hayan recibido previamente quimioterapia o que presenten función hepática comprometida. Al igual que para las esferas de vidrio, si estas limitaciones no permiten administrar una actividad suficiente para que el tejido tumoral reciba > 100 Gy, deberían considerarse terapias alternativas a la RE<sup>17</sup>. En el caso de las esferas de <sup>166</sup>Ho, los valores aceptados en el tejido sano unilobar se sitúan < 60 Gy, considerándose al paciente como candidato a RE solo si es posible conseguir que el tejido tumoral reciba > 150 Gy (para HCC y CCI) o > 90 Gy (para mCRC)<sup>3</sup>.

En ocasiones, la contraindicación de la cirugía se debe a la infiltración de estas estructuras sumado a la ausencia de un FRH adecuado. En estos casos, la planificación juega un papel crucial, debiéndose combinar la aplicación de la RE de forma selectiva al tumor junto con la aplicación lobar. De este modo, se logra así en el mismo paciente una respuesta tumoral efectiva favoreciendo al mismo tiempo la atrofia del lóbulo tratado y la hipertrofia

contralateral. Esta técnica mixta de administración, conocida como lobectomía radical modificada, combina una administración selectiva dirigida al tumor y otra lobar dirigida al tejido sano. De esta manera, es posible alcanzar la dosis tumoricida establecida para cada tipo de microesferas, sin sobrepasar los límites recomendados como seguros para el tejido sano<sup>19</sup>.

Por último, la RE también parece ser útil como tratamiento de *downstaging* a cirugía laparoscópica. Este concepto novedoso, nunca publicado en la literatura, se basa en los beneficios que la cirugía hepática laparoscópica ha mostrado sobre la abierta. El abordaje laparoscópico ha demostrado una superioridad frente al abierto en resultado intraoperatorios y de morbimortalidad así como una asociación con mejores resultados oncológicos a largo plazo<sup>20–22</sup>. De esta manera, en pacientes en los que se plantea una hepatectomía mayor extendida abierta –por la necesidad de resección vascular o biliar y posterior anastomosis vascular o hepaticoyunostomía–, la RE permite en ocasiones reducir el tamaño tumoral, liberar estas estructuras pudiendo así realizar una cirugía menos extensa por vía laparoscópica asegurando un adecuado control local de la enfermedad y facilitando un tiempo para confirmar ausencia de progresión de la enfermedad. En nuestro centro hemos utilizado esta indicación de RE en cuatro pacientes hasta el momento. Los resultados en los cuatro han sido satisfactorios y las cirugías se realizaron por vía laparoscópica con excelentes resultados.

#### *Hipertrofia del futuro remanente hepático*

Para evitar la insuficiencia hepática tras la RH, se debe asegurar que el FRH alcance un mínimo de hasta 40% del volumen hepático total en pacientes con cirrosis hepática o tratamiento quimioterápico previo y de entre 20–30% en aquellos pacientes con un hígado sano. En nuestro centro, en aquellos pacientes con tumores hepáticos candidatos a RH en los que el FRH sería insuficiente según estos criterios, optamos mayoritariamente por la RE lobar por encima de otros tratamientos (como la embolización portal o la asociación de bipartición hepática con ligadura portal para hepatectomía en 2 tiempos [ALPPS]) cuando existe un alto riesgo biológico o en el contexto de un hígado cirrótico. Cuando la intención es producir una hipertrofia compensatoria del FRH, la RE a través de una de las ramas arteriales hepáticas principales ha demostrado la capacidad de alcanzar una atrofia significativa del lóbulo hepático tratado, así como tasas de aumento de volumen contralateral de entre 20 y más de 100% con respecto al volumen inicial<sup>5</sup>. Esta respuesta se alcanza tanto en hígados sanos como cirróticos, y además no es solo volumétrica, ya que con la RE lobar también se consiguen cambios en la función metabólica hepática del FRH, algo que no se ha demostrado con otras técnicas de hipertrofia en cirugía hepática<sup>23,24</sup>. Una característica diferencial de los cambios volumétricos producidos por la RE es que se producen de manera más lenta que utilizando otras técnicas de inducción de hipertrofia. A diferencia de las técnicas basadas en la embolización o ligadura de la vena porta, la hipertrofia compensatoria máxima tras la RE tarda en alcanzarse entre seis y nueve meses<sup>25</sup>. Desde nuestra experiencia, esto es una ventaja ya que permite valorar la respuesta tumoral, la progresión de la hipertrofia y, sobre todo, aporta un valioso periodo para observar la evolución de la enfermedad (test del tiempo). Así pues, se puede valorar la agresividad del tumor identificando la progresión local en el hígado no tratado o la progresión extrahepática. De esta manera, se evita en algunos pacientes una RH que no aportaría beneficio en la supervivencia permitiendo reevaluar la enfermedad y buscar otros tratamientos más adecuados para mejorar el pronóstico.

En el caso de generación de hipertrofia compensatoria contralateral mediante RE, también llamada lobectomía radical, los valores dosimétricos están especialmente enfocados al tejido hepático no tumoral. Para las esferas de vidrio, se recomienda que la dosis

absorbida en el tejido no tumoral tratado sea  $\geq 88$  Gy ( $< 75$  Gy en el tejido hepático no tumoral tratado y no tratado). En el caso de las esferas de resina, la dosis absorbida prescrita en el tejido no tumoral tratado se recomienda que sea  $> 70$  Gy<sup>17</sup>. No obstante, el estudio retrospectivo de Grisanti et al. encontró que, para las esferas de resina, no solo era importante esta dosis absorbida media, sino cómo de uniforme es la distribución de la radiación en el parénquima sano. Así, cuando la mitad del volumen sano tratado recibía al menos 30 Gy (V30), el FRH aumentaba a  $\geq 40\%$ , con mayor precisión entre los pacientes con FRH de inicio  $< 30\%$ <sup>26</sup>. Con el fin de establecer la dosis máxima tolerada absorbida por el hígado sano de microesferas de <sup>166</sup>Ho en pacientes con HCC que reciben lobectomía radical como puente a la cirugía, se está llevando a cabo un estudio prospectivo cuyo reclutamiento finalizará en 2024<sup>27</sup>.

### Control de la enfermedad

Hay determinadas circunstancias en las que el objetivo de tratamiento local no es tanto lograr una reducción del tamaño tumoral, sino exclusivamente un control local sin otras exigencias. La RE ha demostrado una tasa de detención de la progresión tumoral de más del 90% y una estabilización de la enfermedad a nivel hepático de entre 75–100%<sup>4</sup>. Esta capacidad de control de la enfermedad y detención de la progresión es especialmente relevante en dos situaciones previas a la cirugía hepática. En pacientes candidatos a RH que presentan tumores hepáticos primarios gigantes, con valores altos de biomarcadores o aquellos tumores primarios que experimentan una recidiva precoz tras tratamientos previos, la RE ofrece una estabilización de la enfermedad mientras se valora la respuesta o la progresión local. Estas características también son aplicables a tumores secundarios con alto riesgo de progresión extrahepática o peritoneal, especialmente en los pacientes con metástasis de cáncer colorrectal refractarios a quimioterapia estándar o en los que el debut de la enfermedad fue en forma de perforación o cuya afectación ganglionar locoregional del tumor primario fuera extensa. En estos pacientes, la RE aporta un control local de la enfermedad, ofreciendo de forma segura un valioso tiempo para valorar la evolución de la enfermedad extrahepática antes de proceder a la cirugía hepática.

Por otro lado, en pacientes candidatos a trasplante cuyo tiempo en lista se prevea prolongado o cuyo riesgo de progresión sea elevado, esta capacidad de control de la enfermedad la utilizamos como una terapia puente hasta recibir el TH<sup>13</sup>. En pacientes candidatos a TH la progresión del CHC es una de las principales causas de salida de la lista de espera («dropout»). La RE es especialmente útil en estos pacientes, ya que ha demostrado en ensayos clínicos unas tasas de aproximadamente 90% de éxito como terapia puente al trasplante<sup>28</sup>. La RE ha demostrado que prolonga el tiempo hasta la progresión con una mediana mayor a 26 meses y que reduce el abandono de la lista de espera en comparación con la TACE<sup>28</sup>.

En este escenario de control de la enfermedad, la planificación dosimétrica vendrá definida (al igual que en el apartado de *downstaging*), de la posibilidad de administrar un tratamiento selectivo (y por tanto con finalidad tumoricida o ablativa) o no (en el que el volumen de tejido no tumoral tratado determinará el límite de actividad a administrar)

### Experiencia quirúrgica de nuestro centro

Nuestro centro comenzó a implementar la RE en el año 2003, convirtiéndonos en uno de los primeros en hacerlo a nivel mundial. En aquel entonces, la RE se consideraba principalmente un tratamiento paliativo. Sin embargo, con el tiempo, pudimos observar la efectividad de la RE al rescatar a los primeros pacientes, brindándoles la posibilidad de una cirugía potencialmente

curativa. A partir de 2005 nos aventuramos en el terreno inexplorado de las resecciones hepáticas después de la RE. Aunque estas resecciones resultaron más difíciles debido a las adherencias post-RE, al gran tamaño tumoral y a la fibrosis del tejido hepático, especialmente en los casos con fibrosis cerca de los pedículos, los resultados postoperatorios fueron satisfactorios<sup>29,30</sup>.

Posteriormente, en marzo de 2011, llevamos a cabo el primer caso de RH laparoscópica, una segmentectomía del segmento VI en un paciente con cirrosis. El resultado fue exitoso y el paciente fue dado de alta sin complicaciones tres días después de la cirugía. A medida que nuestro equipo ganó experiencia, pudimos abordar cirugías laparoscópicas más complejas. En consecuencia, entre 2011 y 2014, realizamos ocho resecciones hepáticas después de la RE en nuestro centro, de las cuales seis fueron cirugías abiertas y dos fueron laparoscópicas, siendo solo una de ellas una resección mayor. Tras la realización de esta primera resección mayor (que fue la primera publicada en la literatura médica después de la RE<sup>31</sup>), la laparoscopia se convirtió en nuestro abordaje de elección. De 2015 a 2020 se llevaron a cabo 13 resecciones hepáticas después de la RE, de las cuales 10 fueron laparoscópicas (77%) y solo tres fueron abiertas (23%). Las hepatectomías abiertas se realizaron exclusivamente en casos que requerían reconstrucciones vasculares complejas por lo que ese fue el único criterio de exclusión para la cirugía laparoscópica.

Recientemente, hemos compartido nuestra experiencia en cirugía post-RE mediante la publicación de nuestros resultados, enfocándonos en las resecciones mayores laparoscópicas. Los resultados obtenidos demuestran que, cuando son realizadas por un equipo experto, estas cirugías son seguras y logran resultados postoperatorios óptimos, sin ser inferiores a los obtenidos tras resecciones hepáticas realizadas sin una RE previa. Además, de encontrarse dentro de los estándares actuales de la cirugía hepática laparoscópica<sup>32</sup>.

En otro artículo reciente hemos resaltado cómo tanto la RH como el TH después de la RE se han convertido en estrategias de tratamiento con potencial curativo para pacientes con CHC y CCI. La utilización de la RE previa a la resección en pacientes con CHC o CCI irresecables ha demostrado tasas de supervivencia global (SG) a 10 años de 57% para el CHC y de 60% para el CCI. Estos resultados son alentadores y demuestran el impacto positivo de la RE en la supervivencia a largo plazo de estos pacientes. En cuanto a los resultados en pacientes que fueron rescatados mediante TH o en aquellos en los que se aplicó la RE con la intención de ser una terapia puente, los resultados de la SG a 10 años fueron óptimos, con tasas de 51,3%. En este grupo, solo dos pacientes fallecieron debido a la recurrencia de la enfermedad lo que resalta el buen control oncológico y la idoneidad de la estrategia combinada de RE y TH<sup>33</sup>.

Estos hallazgos respaldan la eficacia tanto de la RH como del TH en pacientes con RE previa, y demuestran que esta estrategia ofrece resultados prometedores en términos de supervivencia a largo plazo. Para lograr resultados óptimos, es importante llevar a cabo la RE dentro de un enfoque multidisciplinar en el cual se seleccione correctamente al paciente y planifique cuidadosamente la intención de la administración de la RE. Esto implica definir la mejor estrategia para lograr la reseccabilidad del tumor o acceder al TH y, en función de eso, planificar el lugar de aplicación de las microesferas y la dosis de radiación que se administrarán tanto al tumor como al tejido hepático sano. Bajo estas condiciones, la RE permite realizar una cirugía de rescate de manera segura en pacientes con tumores hepáticos primarios y metastásicos que previamente no eran considerados candidatos para cirugía, ofreciendo una estrategia potencialmente curativa con resultados excelentes en términos de seguridad, complicaciones y supervivencia a largo plazo.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Llovet JM, Baere TD, Kulik L, Haber PK, Greten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:293–313.
- Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:464–73.
- Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen P, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1682–99.
- Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable Hepatocellular Carcinoma: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021;74:2342–52.
- Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Ibrahim SM, Mulcahy MF, et al. Radiation Lobectomy: Preliminary Findings of Hepatic Volumetric Response to Lobar Yttrium-90 Radioembolization. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1587–96.
- Iñarrairaegui M, Pardo F, Bilbao JI, Rotellar F, Benito A, D'Avola D, et al. Response to radioembolization with yttrium-90 resin microspheres may allow surgical treatment with curative intent and prolonged survival in previously unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:594–601.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69:182–236.
- Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:557–88.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693–700.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10:35–43.
- Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*. 2016;64:1178–88.
- Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology*. 2018;68:1429–40.
- Gabr A, Kulik L, Mouli S, Riaz A, Ali R, Desai K, et al. Liver Transplantation Following Yttrium-90 Radioembolization: 15-Year Experience in 207-Patient Cohort. *Hepatology*. 2020;73:998–1010.
- Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: Multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology*. 2014;60:192–201.
- Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57:1826–37.
- Salem R, Padiá SA, Lam M, Bell J, Chiesa C, Fowers K, et al. Clinical and dosimetric considerations for Y90: recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:1695–704.
- Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1570–84.
- Villalobos A, Arndt L, Cheng B, Dabbous H, Loya M, Majdalany B, et al. Yttrium-90 Radiation Segmentectomy of Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study of the Effectiveness, Safety, and Dosimetry of Glass-Based versus Resin-Based Microspheres. *J Vasc Interv Radiol*. 2023;S1051-0443(23)00216-6.
- Gabr A, Riaz A, Mouli S, Desai K, Thornburg B, Salem R, et al. Modified Radiation Lobectomy: An Evolving Paradigm to Convert Patients to Liver Resection Candidacy. *Semin Intervent Rad*. 2019;36:343–8.
- Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, Wu E, Lin JD, Zhao JJ, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: meta-analysis. *Brit J Surg*. 2021;109:21–9.
- Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2018;267:199–207.
- Aliseda D, Sapisochin G, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Blanco N, Goh BKP, et al. Association of Laparoscopic Surgery with Improved Perioperative and Survival Outcomes in Patients with Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis from Propensity-Score Matched Studies. *Ann Surg Oncol*. 2023;1–14.
- Fernández-Ros N, Silva N, Bilbao JI, Iñarrairaegui M, Benito A, D'Avola D, et al. Partial liver volume radioembolization induces hypertrophy in the spared hemiliver and no major signs of portal hypertension. *HPB (Oxford)*. 2014;16:243–9.
- Garlipp B, Amthauer H, Kupitz D, Grosser OS, Jürgens J, Damm R, et al. The Impact of Unilateral 90Y-radioembolization on Functional Changes in the Contralateral Hepatic Lobe: The Prospective, Open-label RadioEmbolization, Volumetry, and Liver Function Measurements (REVoluTion) Study. *Ann Surg Open*. 2021;2:e095.
- Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, Memon K, Gates VL, Ryu RK, et al. Radiation lobectomy- Time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection.pdf. *J Hepatol*. 2013;59:1029–36.
- Grisanti F, Prieto E, Bastidas JF, Sancho L, Rodrigo P, Beorlegui C, et al. 3D voxel-based dosimetry to predict contralateral hypertrophy and an adequate future liver remnant after lobar radioembolization. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:3048–57.
- The RALLY study: dose finding study for radiation lobectomy using holmium-166 microspheres to improve resectability in patients with HCC, 2023 [consultado 25 May 2023]. Disponible en: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL8902>.
- Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151:1155–63.e2.
- Rotellar F, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Tuero C, Luján J, Benito A, et al. Standardized laparoscopic central hepatectomy based on hilar caudal view and root approach of the right hepatic vein. *J Hepato Biliary Pancreat Sci*. 2020;27:E7–8.
- Gulec SA, Pennington K, Hall M, Fong Y. Preoperative Y-90 microsphere selective internal radiation treatment for tumor downsizing and future liver remnant recruitment: a novel approach to improving the safety of major hepatic resections. *World J Surg Oncol*. 2009;7:6.
- Rotellar F, Pardo F, Martínez-Ortega P. The safety of resection post-selective internal radiation therapy. *Future Oncol*. 2014;10:53–5.
- Aliseda D, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Benito A, Lopez-Olaondo L, Rodríguez-Fraile M, et al. Pure laparoscopic major liver resection after yttrium-90 radioembolization: a case-matched series analysis of feasibility and outcomes. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407:1099–111.
- Aliseda D, Martí-Cruchaga P, Zozaya G, Rodríguez-Fraile M, Bilbao JI, Benito-Boillos A, et al. Liver Resection and Transplantation Following Yttrium-90 Radioembolization for Primary Malignant Liver Tumors: A 15-Year Single-Center Experience. *Cancers*. 2023;15:733.