

# Radiación interna selectiva (SIRT) con radionúclido de holmio 166 en el tratamiento de tumores hepáticos

## Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**





# Radiación interna selectiva (SIRT) con radionúclido de holmio 166 en el tratamiento de tumores hepáticos

## Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

### **INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



Radiación interna selectiva (SIRT) con radionúclido de holmio 166 en el tratamiento de tumores hepáticos. Juan Ignacio Martín Sánchez, María Pilar Blas Diez. - Madrid: Ministerio de Sanidad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Año 2021.

93 p. – 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación) (Serie: Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. IACS)

NIPO: 133-22-120-6

ISBN: 978-84-09-41788-9

DOI: [https://doi.org/10.46994/ets\\_31](https://doi.org/10.46994/ets_31)

1. Tecnologías nuevas y emergentes. 2. Radionúclido. 3. Embolización de lesiones hepáticas. 4. Neoplasias hepáticas.

I. Martín Sánchez, Jl. II. España. Ministerio de Sanidad III. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

Edición: 2022

Edita: Ministerio de Sanidad

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 133-22-120-6

ISBN: 978-84-09-41788-9

DOI: [https://doi.org/10.46994/ets\\_31](https://doi.org/10.46994/ets_31)

Maquetación: ARPIrelieve, S.A.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe:

Martín Sánchez, J.I. Blas Diez M.P. 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; 2022. Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes: IACS





# Índice

<b>Autoría</b>	9
<b>Abreviaturas</b>	11
<b>Glosario</b>	15
<b>Datos generales</b>	21
Nombre de la tecnología	21
Compañía comercial o elaboradora del producto	21
Breve descripción de la tecnología	21
Población diana	25
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	26
Área de especialización / abordaje	28
Dirección web de los documentos publicados	29
<b>Desarrollo y uso de la tecnología</b>	31
Grado de desarrollo de la tecnología	31
Tipo y uso de la tecnología	31
Lugar o ámbito de la aplicación de la tecnología	32
Relación con tecnologías previas	32
Tecnología alternativa en uso actual	32
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	34
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	36
<b>Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica</b>	37
Incidencia	37
Prevalencia	38
Carga de la enfermedad	39
<b>Requerimiento para usar la tecnología</b>	43
Requerimientos de infraestructura y formación	43
Coste y precio unitario	44

<b>Riesgos y seguridad</b>	45
<b>Eficacia / efectividad</b>	49
<b>Evaluación económica</b>	53
<b>Impactos</b>	55
Impacto en salud	55
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	57
Impacto económico de la tecnología	57
<b>Difusión e introducción esperada de la tecnología</b>	59
<b>Recomendaciones e investigación en curso</b>	61
Investigación en curso	61
Guías y directrices	62
<b>Puntos clave</b>	65
<b>Bibliografía</b>	67
<b>Anexos</b>	75
Anexo 1. Criterios de elección y contraindicaciones del tratamiento por radiación interna selectiva	75
Anexo 2. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica	77
Anexo 3. Estrategias de búsqueda	79
Anexo 4. Diagrama de flujo. Identificación de estudios de eficacia y seguridad	82
Anexo 5. Tablas de síntesis de la evidencia científica	83
Anexo 6. Tabla de estudios excluidos y motivos	92

# Autoría

**Juan Ignacio Martín Sánchez.** Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

**María Pilar Blas Diez.** Documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

## Declaración de intereses

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.



# Abreviaturas

$^{18}\text{F}$ -FDG:	18 flúor-fluorodesoxiglucosa.
$^{32}\text{P}$ :	Fósforo 32.
$^{90}\text{Y}$ :	Ytrio 90.
$^{90}\text{Zn}$ :	Zirconio 90.
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA:	macroagregados de albúmina con tecnecio 99 metaestable.
$^{131}\text{I}$ :	Yodo 131.
$^{166}\text{Er}$ :	Erbio 166.
$^{166}\text{Ho}$ :	Holmio 166.
$^{177}\text{Lu}$ :	Lutecio 177.
$^{186}\text{Re}$ :	Renio 186.
AVAC:	Años de Vida Ajustados por Calidad.
BCLC:	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer.</i>
CCR:	Cáncer ColoRectal.
CHC:	Carcinoma HepatoCelular.
CTT:	Tratamientos Transarteriales Convencionales ( <i>Conventional Transarterial Therapies</i> ).
DEB-TACE:	Quimioembolización Transarterial con Microesferas liberadoras de Fármacos ( <i>Drug-Eluting Bead TransArterial ChemoEmbolisation</i> ).
DMIA:	Dispositivo Médico Implantable Activo.
DRMT:	Dosis de Radiación Máxima Tolerada.
EE:	Enfermedad Estable.
EP:	Enfermedad Progresiva.
GPC:	Guías de Práctica Clínica.
Gy:	Gray.
HR:	Hazard Ratio.
keV:	Kiloelectrónvoltio.
M <sub>1</sub> :	Metástasis.
M <sub>1</sub> H-CCR:	Metástasis Hepáticas del Cáncer ColoRectal.

MBq:	MegaBequerelio. Ver glosario: <i>Bequerelio</i> .
MRI:	Imagen por Resonancia Magnética ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ).
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> .
PALL:	Poli Ácido L-Láctico.
PERCIST:	Criterios de Respuesta por PET en tumores sólidos. ( <i>Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors</i> ).
PET/TC:	Tomografía por Emisión de Positrones en asociación con Tomografía Computarizada.
RC:	Respuesta Completa.
RCEI:	Ratio Coste-Efectividad Incremental ( <i>ICER: incremental cost-effectiveness ratio</i> ).
RECIST:	Criterios de valoración de respuesta en tumores sólidos. ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ).
REDECAN:	Red Española de Registros de Cáncer.
RP:	Respuesta Parcial.
SG:	Supervivencia Global.
SIRT:	Tratamiento por Radiación Interna Selectiva ( <i>Selective Internal Radiation Therapy</i> ).
SPECT:	Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica ( <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> ).
SUL:	Valor de captación estandarizado corregido para la masa corporal magra ( <i>Standardized Uptake value corrected for Lean body mass</i> ).
SUL <sub>peak</sub> :	Valor máximo de captación estandarizado corregido para la masa corporal magra ( <i>peak Standardized Uptake value corrected for Lean body mass</i> ).
SUV:	Valor de captación estándar ( <i>Standardized Uptake Value</i> ).
Sv:	Sievert.
T <sub>1/2</sub> :	Periodo de semidesintegración.
TACE:	Quimioembolización Transarterial ( <i>TransArterial ChemoEmbolization</i> ).
TAE:	Embolización Transarterial ( <i>TransArterial Embolization</i> ).

TARE:	Radioembolización Transarterial ( <i>TransArterial RadioEmbolization</i> ). Sinónimo de SIRT.
TC:	Tomografía Computarizada.
VHC:	Virus de la Hepatitis C.
VOI:	Volumen de Interés.



# Glosario

**Activación:** En el contexto de la producción de radioisótopos se utiliza activación para designar la inducción deliberada de radiactividad por *activación neutrónica*.

**Actividad:** la actividad (A) de una cantidad de un radionucleido en un determinado estado energético en un momento dado es el cociente entre dN y dt, donde dN es el valor esperado del número de transformaciones nucleares espontáneas que se producen desde dicho estado energético en el intervalo de tiempo dt. A = dN/dt. La unidad de actividad es el bequerelio (Bq)<sup>1</sup>. Ver bequerelio.

**Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC):** La clasificación del carcinoma hepatocelular (CHC) no se basa en el sistema TNM, a diferencia de la mayoría de las neoplasias, sino en la Clasificación Barcelona-Clinic-Liver Cancer, avalada por las guías de práctica clínica europeas y americanas. Este sistema de estadificación define cinco subclases de pronóstico y asigna tratamientos específicos para cada etapa<sup>2</sup>. El trasplante, la resección y la ablación de hígado se consideran curativos en etapa muy temprana (etapa 0) y en etapa temprana (etapa A). Las opciones paliativas incluyen la quimioembolización transarterial (TACE) para CHC en etapa intermedia (etapa B) y radioembolización y sorafenib para CHC en etapa avanzada (etapa C). Medidas de apoyo se utilizan en la enfermedad terminal (etapa D)<sup>3</sup>.

Alrededor del 40% de los pacientes (etapas tempranas 0 y A) son elegibles para terapias potencialmente curativas (resección, trasplante o ablación local) que pueden proporcionar tasas de supervivencia medianas de 60 meses y más, en contraste con una historia natural histórica de supervivencia de 36 meses<sup>2</sup>.

**Becquerel o bequerelio (Bq):** Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la actividad radiactiva. Se define como la actividad de una cantidad de material radiactivo con decaimiento de un núcleo por segundo. Equivale a una desintegración nuclear por segundo. La unidad es la inversa al segundo: 1/s o s<sup>-1</sup>. Para aplicaciones relacionadas con la salud humana, esta es una cantidad pequeña, por lo que se usan múltiplos de la unidad. Ejemplos: MegaBecquerel o MegaBequerelio (MBq): equivale a  $1 \times 10^6$  Bq o el GigaBecquerel o GigaBequerelio (GBq): equivale a  $1 \times 10^9$  Bq.

**Child-Pugh, puntuación:** Analiza la función hepática y para ello, cuanta con 5 componentes: niveles de albúmina sérica, de bilirrubina, tiempo de coagulación de la sangre, presencia de ascitis y presencia de encefalopatía hepática. Con esta información, clasifica a los pacientes en 3 clases: clase A (el hígado funciona normalmente), clase B (daño hepático leve a moderado), clase C (daño hepático grave)<sup>3</sup>.

**Common Terminology Criteria for Adverse Events.** No se han tenido en cuenta las distintas versiones. Se recoge la descrita por NICE<sup>4</sup>. *Grado 1*: evento adverso leve; *Grado 2*: evento adverso moderado; *Grado 3*: evento adverso grave; *Grado 4*: evento adverso potencialmente mortal o incapacitante; *Grado 5*: muerte relacionada con evento adverso.

**Decaimiento radiactivo** (*o desintegración radiactiva*): proceso de naturaleza estadística, siendo imposible predecir cuándo un radionúclido o grupo de radionúclidos en particular, se desintegrará. Sólo se puede predecir qué número promedio de radionúclidos (dN) se desintegrará durante un periodo de tiempo (dt), es decir, la tasa de desintegración de cada radionúclido en particular ( $-dN/dt$ ), que es proporcional al número total de radionúclidos presentes en ese momento.

**Dosis absorbida:** la energía absorbida por unidad de masa  $D = de / dm$ , donde,  $de$  es la energía media impartida por la radiación ionizante a la materia en un elemento de volumen y  $dm$  es la masa de la materia contenida en dicho elemento de volumen. La unidad de dosis absorbida es el Gray (Gy)<sup>1</sup>. Ver Gray.

**Gray (Gy):** unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la dosis absorbida procedente de radiaciones ionizantes por un determinado material. Un Gy equivale a la absorción de un julio de energía por kilogramo de masa de material irradiado.

**Isótopo radioactivo:** átomos con un núcleo inestable en los que se producen desintegraciones espontáneas del núcleo con la emisión de partículas: electrones ( $\beta^-$ ), positrones ( $\beta^+$ ),  $\alpha$  (núcleos con 2 protones y 2 neutrones), radiación  $\gamma$  y radiación X (ambas formadas por ondas electromagnéticas). Se caracterizan por su constante de desintegración ( $\lambda$ ) que es característica de la sustancia radioactiva e independiente del estado físico en el que se encuentren.

**Metástasis metacrónica:** Aquellas que son diagnosticadas tras el tratamiento del tumor primario, habitualmente durante el seguimiento del paciente.

**Metástasis sincrónica:** Son las diagnosticadas en el mismo momento en el que se realiza el diagnóstico, por ejemplo, del cáncer colorrectal o durante el tratamiento quirúrgico<sup>5</sup>.

**PERCIST** (*Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors*): De utilidad en tumores sólidos que reducen la actividad metabólica del tumor, permite el registro del porcentaje de cambio en el metabolismo del tumor como una variable continua con la anotación del número de semanas desde que se inició el tratamiento. Respuesta completa (RC): La lesión diana debe mostrar una resolución completa de la captación de flúor 18 fluorodesoxiglucosa (18FDG), con una captación de 18FDG inferior al SUL del hígado e indistinguible de la del fondo circundante. Respuesta parcial (RP): Implica una disminución mayor o igual al 30 % y de al menos 0,8 SUL entre la lesión evaluable más intensa al inicio y la lesión más intensa al seguimiento (no necesariamente la misma lesión). Enfermedad progresiva (PE): Las lesiones deben mostrar un aumento mayor o igual al 30% y un aumento de al menos 0,8 SUL en una lesión objetivo o desarrollo de una nueva lesión o más de una nueva lesión. Enfermedad estable (EE): Se requiere un aumento o disminución en el SUL<sub>peak</sub> en un VOI esférico de 1 cm<sup>3</sup> de menos del 30 %, o no cumple ninguno de los criterios anteriores<sup>6</sup>.

La respuesta del cáncer evaluada por PET es una variable continua y dependiente del tiempo. Un tumor puede evaluarse numerosas veces durante el tratamiento, y el consumo de glucosa puede aumentar o disminuir desde los valores iniciales. Es probable que el valor de captación estándar (SUV) varíe para el mismo tumor y el mismo tratamiento en diferentes momentos. Se espera que la captación del trazador por un tumor disminuya con el tiempo con un tratamiento eficaz. Por lo tanto, es importante capturar e informar el cambio fraccionario en SUV desde el valor inicial a cuándo se obtuvo la siguiente imagen.

**Periodo de semidesintegración** ( $T_{1/2}$ ): para un radionucleido, tiempo necesario para que su actividad se reduzca a la mitad por un proceso de desintegración radiactiva. Ver *decaimiento radiactivo*.

**Radiación de frenado:** O *bremsstrahlung*, del alemán *bremsen* (frenar) y *Strahlung* (radiación). Es una radiación electromagnética producida por la desaceleración de una partícula cargada, como por ejemplo un electrón, cuando la desvía otra partícula cargada, como por ejemplo un núcleo atómico.

**Radioembolización** (*radioembolization*): radioembolización transarterial (*TransArterial RadioEmbolization – TARE*) o tratamiento por radiación interna selectiva (*Selective Internal Radiation Therapy – SIRT*). Es una terapia durante la cual se administran microesferas radiactivas que emiten radiación beta, Bajo anestesia local y con una guía fluoroscópica, las microesferas radiactivas, que están hechas de vidrio, resina o poli (ácido L-láctico), se inyectan en ramas de la arteria hepática que irrigan el tumor. Se utiliza un abordaje percutáneo a través de la arteria femoral o radial. Las microesferas están diseñadas para alojarse en las pequeñas arterias dentro y alrededor

del tumor y liberar altas dosis de radiación directamente en el tumor. El procedimiento puede repetirse dependiendo de la respuesta al tratamiento. Esta terapia se basa en el principio de que los tumores hepáticos están vascularizados casi exclusivamente por la arteria hepática, mientras que el tejido hepático sano recibe la mayor parte de su riego sanguíneo de la vena porta. Por tanto, tras la administración en la arteria hepática, las microesferas se transportarán preferentemente hacia las arteriolas distales en y alrededor de los tumores<sup>4,7,8</sup>.

**Radiofármaco:** cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos.

**Radionúclido** (o radionucleido): ver isótopo radioactivo.

**RECIST** (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*): La respuesta clínica de un tumor al tratamiento no quirúrgico, como la quimioterapia, puede evaluarse mediante estos criterios. Es el sistema de medición más utilizado en los ensayos clínicos y se basa en la suma de los diámetros mayores de la lesión diana en un plano transversal. Criterios: 1). Lesiones Medibles (LM); Medición de máximo 5 lesiones (2 por órgano), 2). Respuesta Completa (RC); desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos, 3). Respuesta Parcial (RP); disminución  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros máximos, 4) Enfermedad Estable (EE); no cumple los criterios para la respuesta parcial ni progresión de la enfermedad, 5) Progresión de la Enfermedad (PE); Incremento  $\geq$  al 20 % sobre la suma de los diámetros mayores y  $\geq$  a 5 mm de incremento de las lesiones diana juntas o aparición de nuevas lesiones.

**Sievert** (Sv): Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la dosis de radiación absorbida por la materia viva, corregida por posibles efectos biológicos producidos. Un Sv es equivalente a un julio por cada kilogramo (JKg<sup>-1</sup>). Su diferencia con el Gy (unidad de dosis absorbida) es que el Sv está corregido por el daño biológico que producen las radiaciones, mientras que el Gy mide la energía absorbida por un material.

**SIRT** (*Selective Internal Radiation Therapy*): Ver radioembolización.

**SUL<sub>peak</sub>:** Valor máximo de captación estandarizado corregido para la masa corporal magra en un volumen de interés (VOI) esférico de 1 cm<sup>3</sup> dentro del tumor. Definido como el parámetro óptimo para la evaluación terapéutica según las recomendaciones PERCIST, su valor predictivo de supervivencia no se ha estudiado<sup>6</sup>.

**Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica** (*SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography*): técnica de tomografía computa-

rizada que utiliza radionúcleidos que emiten un único fotón de una energía dada. Parecida a una radiografía, la fuente de radiación es la desintegración gamma de un radionucleido dentro del cuerpo y no los rayos X generados por un aparato externo. Como en una radiografía, cada una de las imágenes que se obtienen es bidimensional, pero pueden combinarse muchas imágenes tomadas desde distintas posiciones alrededor del paciente para obtener una imagen tridimensional. Con ayuda de un ordenador, estas imágenes tridimensionales permiten la obtención de secciones del cuerpo en cualquier orientación.

La SPECT utiliza los rayos gamma ( $\gamma$ ) que producen isótopos radioactivos. Estos isótopos se introducen en el cuerpo humano como parte de moléculas biológicamente activas, con capacidad de emitir directamente radiación  $\gamma$ .

El procedimiento es similar al de la tomografía por emisión de positrones (PET), pero en la SPECT es el isótopo el que produce directamente el rayo  $\gamma$ .

**Tomografía por Emisión de Positrones (PET – Positron Emission Tomography):** técnica no invasiva de diagnóstico e investigación “in vivo” por imagen, capaz de medir la actividad metabólica del cuerpo humano.

El radionucleido, a medida que se desintegra, emite positrones. Cada uno de estos puede colisionar con un electrón del tejido en el que está presente el radionucleido. Esta colisión denominada aniquilación genera dos rayos gamma ( $\gamma$ ). Estos dos rayos  $\gamma$  salen en la misma dirección y sentidos opuestos y, su detección simultánea permite localizar el isótopo de forma más precisa que con la SPECT.

**Voxel** (del inglés *volumetric pixel*): es la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional. Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional y es, por tanto, el equivalente del pixel en un objeto 2D. Para crear una imagen en tres dimensiones, los véxeles tienen que sufrir una transformación de opacidad. Esta información da diferentes valores de opacidad a cada voxel. Esto es importante cuando se han de mostrar detalles interiores de una imagen que quedaría tapada por la capa exterior más opaca de los véxeles. Estas imágenes con véxeles se usan generalmente en el campo de la medicina y se aplican, por ejemplo, en la TC o para las MRI. De este modo, los profesionales pueden obtener un modelo preciso en tres dimensiones del cuerpo humano. Al igual que los píxeles, los véxeles no contienen su posición (x,y,z) en el espacio 3D, sino que esta se deduce por la posición del voxel dentro del archivo de datos.



# Datos generales

## Nombre de la tecnología

La tecnología se presenta como una plataforma (plataforma Holmium) que consta de tres productos integrados: QuiremSpheres®, QuiremScout® y Quirem Q-Suit™.

## Compañía comercial o elaboradora del producto

Producto fabricado por Quirem Medical BV. Zutphenseweg 55, 7418 AH Deventer, Países Bajos. Tlf: +31 85 0404170; Correo-e: info.quirem@terumo-europe.com

En España se puede contactar con el distribuidor<sup>9</sup>: Terumo Europe España SL. Avda. Juan Carlos I, Nº 13 - 7<sup>a</sup> Planta. Edificio Torre La Garena. 28806 Alcalá de Henares (Madrid). Tlf: +34 902 10 12 98; Correo-e: temb.reception@terumo-europe.com

## Breve descripción de la tecnología

**QuiremSpheres®:** son microesferas emisoras de radiación beta, que contienen el isótopo Holmio-166 (<sup>166</sup>Ho) –ver más adelante. Pueden emplearse en el *tratamiento por radiación interna selectiva (SIRT)*<sup>a</sup> (ver también glosario). Este es un tratamiento mínimamente invasivo<sup>b</sup> para el paciente en el manejo de tumores hepáticos primarios y metastásicos en el que se pueden administrar dosis altas de radiación a los tumores mientras se limita la dosis radiactiva al tejido sano. QuiremSpheres® se puede visualizar con imágenes

---

a. Conocido también como radioembolización o radioembolización transarterial (TransArterial RadioEmbolization – TARE).

b. A pesar de ser definido como un tratamiento mínimamente invasivo, SIRT debe considerarse un tratamiento relativamente agresivo. SIRT debe ser técnicamente factible y el paciente debe encontrarse en una condición clínica que le permita tolerar el tratamiento. Ver criterios de elección y contraindicaciones de SIRT en anexo 1.

mediante Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (SPECT) e Imagen por Resonancia Magnética (MRI), incluso en concentraciones bajas, lo que permite una evaluación cuantitativa de la dosis con el objetivo de predecir el efecto clínico del tratamiento<sup>10</sup>.

QuiremSpheres® se suministra como una dosis estándar en un solo vial con fondo en V y tapa o como una dosis estándar dividida entre varios viales con fondo en V y tapa. Ver *tabla 1. QuiremSpheres®. Especificaciones generales y comparativa con otras microesferas*.

**Tabla 1. QuiremSpheres®. Especificaciones generales y comparativa con otras microesferas**

CARACTERÍSTICAS	ESPECIFICACIÓN	OTRAS MICROESFERAS
Isótopo	Holmio 166	Ytrio 90
Radiación beta	1774,32 keV (48,8 %) 1854,9 keV (49,9 %)	2280,00 keV
Radiación gamma	80,57 keV (6,7%); 1379,40 keV (0,9 %),	-
Energía por actividad	15,87 J/GBq	49,67 J/GBq
Penetración en tejidos	Media: 2,5 mm. Máximo: 8,4 mm	Media: 2,5 mm. Máximo: 11 mm
Visible en MRI	SÍ	NO
Vida media (horas)	26,8 h. (decae e Erbio – <sup>166</sup> Er)	64,1 h. (dec. a Zirconio 90 - <sup>90</sup> Zn)
Material	PALL	Resina, vidrio
Diámetro	15-60 micras	20-37,5 micras
Densidad	1,4 g/cm <sup>3</sup>	1,6 a 3,3 g/cm <sup>3</sup>
Esferas por vial	33*10 <sup>6</sup>	1,2 a 80*10 <sup>6</sup>
Actividad específica por esfera	450 Bq	40 a 2500 Bq
Máxima actividad por dosis	15 GBq	3 a 20 GBq
Efecto emboligénico	Moderado	Bajo a moderado

keV: Kiloelectrónvoltio. MRI: Imagen por Resonancia Magnética. PALL: Poli Ácido L-Láctico.

Fuentes: Terumo-International 2021<sup>11</sup>, Pérez-Doñate et al. 2021<sup>12</sup>, Pasciak et al. 2017<sup>8</sup> y Reinders et al. 2019<sup>13</sup>.

Se debe tener en cuenta que las microesferas de resina <sup>90</sup>Y, las de vidrio <sup>90</sup>Y y las de Poli Ácido L-Láctico (PALL) <sup>166</sup>Ho tienen diferentes características fisicoquímicas y diferentes efectos biológicos<sup>14</sup>, motivo por el

que los estudios que ofrecen intervenciones y resultados agrupados de las técnicas SIRT no se han tenido en cuenta.

**QuiremScout®:** son también microesferas que se utilizan con  $^{166}\text{Ho}$  a dosis más bajas, para evaluar de forma precisa la distribución de las microesferas inyectadas intraarterialmente (radiación y dosimetría) antes de realizar SIRT con QuiremSpheres®. Los conocimientos adquiridos con QuiremScout® pueden ser utilizados por el clínico para tomar decisiones informadas sobre la seguridad y eficacia esperadas del procedimiento SIRT. Los estudios muestran que la derivación pulmonar y la distribución intrahepática pueden evaluarse con mayor precisión que con otras alternativas<sup>15</sup>.

**Quirem Q-Suit™:** herramienta de software patentada con marcado CE que se utiliza para verificar la terapia con QuiremSpheres®. Mediante el cálculo de la distribución de dosis de radiación en imágenes tridimensionales obtenidas por SPECT o MRI, se puede comprobar la dosis administrada al tumor y al tejido circundante tras la terapia con QuiremSpheres®. Las imágenes tridimensionales generadas pueden importarse a un software de oncología radioterápica para su posterior evaluación. Quirem Q-Suit™ guía a los usuarios clínicos a través del flujo de trabajo de procesamiento de imágenes para mejorar la eficiencia y la seguridad. Las características incluyen: selección inteligente de datos de imagen, un flujo de procesamiento de datos paso a paso, una interfaz de usuario minimalista y generación automática de informes de dosis. El enfoque de “*un clic*” implementado no solo proporciona eficiencia, sino que también garantiza un breve curso de aprendizaje y evita errores inducidos por el usuario<sup>10</sup>. Ver *tabla 2. Necesidades para Quirem Q-Suit™*.

**Tabla 2. Necesidades para Quirem Q-Suit™**

REQUISITOS DE SOFTWARE	RECOMENDACIONES DE HARDWARE
CPU x64 con Microsoft Windows 7, 8.1 ó 10	CPU de doble núcleo, 2,0 GHz o superior
Microsoft .NET versión 4.5.2 framework debe estar instalado	16GB RAM
	SSD con 20 GB de espacio libre en disco

SSD: Solid State Drive o unidad de estado sólido.  
Fuente: Terumo International Systems 2021<sup>11</sup>.

Así mismo, Quirem Q-Suit™ permite la calibración de la dosis de  $^{166}\text{Ho}$  tras la administración de QuiremScout® y antes de la administración de QuiremSpheres®.

Las microesferas de  $^{166}\text{Ho}$  se pueden visualizar y cuantificar para facilitar la selección de pacientes, la planificación de la terapia y la verificación del tratamiento. A través de la plataforma Holmium-166, se puede capacitar a los profesionales sanitarios para mejorar los resultados terapéuticos del cáncer de hígado irrecesable tras la aplicación de SIRT, en cuatro pasos. Ver *tabla 3. SIRT con la plataforma Holmium-166 en 4 pasos*.

**Tabla 3. SIRT con la plataforma Holmium-166 en 4 pasos**

PASO 1 SELECCIÓN	PASO 2 PLANIFICACIÓN	PASO 3 TRATAMIENTO	PASO 4 VERIFICACIÓN
Selección de pacientes que probablemente se beneficiarán de SIRT. Para ello, se emplea QuiremScout® a una dosis segura de microesferas de $^{166}\text{Ho}$ con el objetivo de evaluar la biodistribución de las partículas antes de la aplicación de la terapia al paciente.	Mediante el paquete de software Quirem Q-Suit® se puede calcular la actividad de tratamiento requerida, predecir la dosis pulmonar y simular el tratamiento con QuiremSpheres®.	Aplicación del tratamiento con QuiremSpheres®	Con el software Quirem Q-Suit® se puede determinar el éxito de SIRT tras el procedimiento terapéutico y evaluando la dosis absorbida por las lesiones cancerosas y por el tejido hepático sano.

Fuente: Quirem 2021<sup>16</sup>.

**Holmio 166 ( $^{166}\text{Ho}$ ):** Se trata de un radionucleido que emite radiación beta de alta energía (de 1774,32 kiloelectrónvoltio (keV) (48,8%) y 1854,9 keV (49,9%)) que puede emplearse para fines terapéuticos (son las responsables del daño celular que provocan) y también emite fotones gamma (de 80,57 keV (6,7%) y 1379,40 keV (0,9%)), que permiten la obtención de imágenes del lugar en el que se encuentra mediante gammacámaras de tipo SPECT. También ofrece la posibilidad de realizar el seguimiento de éstos en los días posteriores al tratamiento, así como la medida de la actividad y un cálculo de dosis mucho más eficaz. Con ello, se aumenta notablemente la seguridad de su administración. Puede visualizarse mediante MRI debido a sus propiedades paramagnéticas y por tomografía computarizada (TC) debido a su alta densidad<sup>7,12</sup>.

En la naturaleza existe como  $^{165}\text{Ho}$  que, por activación neutrónica en reactores nucleares con fines sanitarios puede transformarse en  $^{166}\text{Ho}$ <sup>7,12</sup>.

Se emplea en el marcado de difosfonatos para el tratamiento de algunas metástasis ( $M_1$ ) óseas, unido a anticuerpos monoclonales, en tratamien-

tos péptido-receptor o en nanopartículas en el tratamiento de tumores, por ejemplo, de pulmón. Otra aplicación es en la radioembolización para el tratamiento de tumores hepáticos primarios y metastásicos<sup>12</sup>.

El radionucleido <sup>166</sup>Ho decae a Erbio (<sup>166</sup>Er) con un periodo de semidesintegración ( $T_{1/2}$ ) de 26,8 horas, lo que hace que más del 90% de la radiación administrada al paciente desaparezca en menos de 4 días, a diferencia de los aproximadamente 11 días que se precisan en el caso del Ytrio (<sup>90</sup>Y), con un  $T_{1/2}$  de 64,1 horas, o con otros radionucleidos con fines terapéuticos como el fósforo 32 (<sup>32</sup>P), Yodo 131 (<sup>131</sup>I), Lutecio 177 (<sup>177</sup>Lu) y Renio 186 (<sup>186</sup>Re), con periodos de semidesintegración que varían entre 2,7 y 14,3 días y energías de emisión más elevadas, además de no poseer emisión de fotones gamma<sup>12</sup>.

El rango máximo de recorrido de las partículas beta emitidas por el <sup>166</sup>Ho en tejido blando es de 8,7 mm, siendo el promedio de 2,2 mm, cediendo el 90 % de la energía de las partículas en los primeros 2,1 mm<sup>12</sup>.

Los fotones gamma de 80,57 keV se pueden utilizar para obtener imágenes gammagráficas de la zona de implantación del radiofármaco mediante gammacámaras de tipo SPECT y realizar un seguimiento de este en los días posteriores al tratamiento. Además, permite una medida de la actividad y cálculo de dosis mucho más eficaz, por lo que aumenta notablemente la seguridad de su administración<sup>12</sup>.

La plataforma Holmium (QuiremSpheres®, QuiremScout® y Quirem Q-Suit™) es una tecnología indicada para SIRT que emplea un radionucleido (<sup>166</sup>Ho) y que cuenta también con unos criterios para la elección de pacientes y contraindicaciones, que se pueden consultar en el anexo 1. Tanto los criterios de selección de pacientes como las contraindicaciones están sujetas a cambios a medida que la experiencia clínica se acumula a lo largo del tiempo<sup>8</sup>.

## Población diana

QuiremSpheres® están indicadas para personas con tumores hepáticos irresecables. Pueden tener un origen primario como el carcinoma hepatocelular (CHC) o un origen externo como, por ejemplo, metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (M<sub>1</sub>H-CCR).

## Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

En este apartado se describen las dos situaciones más frecuentemente observadas como lesiones neoplásicas irresecables en el hígado: las M<sub>1</sub>H-CCR y el CHC.

### M<sub>1</sub>H-CCR

El hígado es el órgano en el que asientan las M<sub>1</sub> tumorales con más frecuencia. Se estima que el 25% de los pacientes con tumores sólidos presentan o presentarán M<sub>1</sub> hepáticas. La presencia de M<sub>1</sub> se traduce a menudo en estadios avanzados de la enfermedad y modifican el pronóstico del paciente. El pronóstico de la persona (ver *tabla 4. Factores pronóstico de las metástasis hepáticas*) y el tiempo de supervivencia pueden verse modificados por la naturaleza del tumor primario o la extensión en número y localizaciones de las M<sub>1</sub><sup>17</sup>.

Los tumores que con mayor frecuencia originan M<sub>1</sub> hepáticas son los que proceden de órganos que drenan a través del sistema porta. Constituyen el origen del 50% de las M<sub>1</sub>, siendo el 40% de origen colorrectal y el 10% restante de otros orígenes digestivos<sup>17</sup>.

**Tabla 4. Factores pronóstico de las metástasis hepáticas**

Naturaleza del tumor primario.
Presencia de M <sub>1</sub> extrahepáticas.
Extensión locorregional de las M <sub>1</sub> hepáticas.
Respuesta a la quimioterapia.
Estado general del paciente.
Niveles de lactato deshidrogenasa.
M <sub>1</sub> : Metástasis.

Fuente: Latournerie et al. 2012<sup>17</sup>.

A pesar de los avances en la detección temprana del cáncer colorrectal (CCR) y en su prevención mediante la adquisición de adecuados estilos de vida y mejoras en las estrategias de tratamiento sistémico y locorregional, aproximadamente el 20% de los pacientes tendrán M<sub>1</sub>H-CCR en su primera presentación, y más del 50% de los pacientes eventualmente desarrollará M<sub>1</sub>H-CCR durante el curso de su enfermedad<sup>18</sup>.

El tratamiento de las M<sub>1</sub> hepáticas depende de su extensión y ubicación. Las opciones de tratamiento para tumores irresecables incluyen técni-

cas de ablación térmica, quimioterapia, diferentes tipos de terapia de embolización arterial y radioterapia de haz externo<sup>4</sup>.

## Cáncer hepatocelular

Existen diferentes causas de CHC, que incluyen cirrosis, alcohol, enfermedad del hígado graso y hepatitis. Por lo tanto, las personas con CHC son una población heterogénea y su enfermedad se caracteriza tanto por el cáncer como por la alteración de la función hepática. La elección del tratamiento es multifacética porque tanto el cáncer como la función hepática afectan los resultados del tratamiento. Los expertos clínicos recomiendan el uso del sistema de estadificación *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) y la *puntuación de Child-Pugh* para ayudar en las decisiones de tratamiento<sup>3</sup>. Ver glosario.

Las opciones de tratamiento incluyen ablación y trasplante en la enfermedad temprana y terapias transarteriales convencionales (CTT) como la quimioembolización transarterial (TACE) o la embolización transarterial (TAE) en la enfermedad en etapa intermedia. En la enfermedad en etapa avanzada, las opciones de tratamiento son la quimioterapia o la terapia sistémica con sorafenib, lenvatinib o regorafenib<sup>c</sup> (ver nota al pie de página)<sup>3</sup>.

Los expertos que colaboraron en el desarrollo del informe de NICE<sup>3</sup> sobre el empleo de SIRT en pacientes con CHC y publicado en 2021, consideraron 3 subgrupos de pacientes siguiendo las dos clasificaciones anteriores (BCLC y Child-Pugh):

- Personas para las que es apropiado un trasplante de hígado, incluidas las personas con BCLC A y Child-Pugh A o B.
- Personas para quienes la CTT es apropiada, incluidas las personas con BCLC B y Child-Pugh A o B.
- Personas para quienes la CTT es inapropiada, incluidas las personas con BCLC C y Child-Pugh A o B.

Tras el diagnóstico del CHC, la realización de un estudio de extensión de la enfermedad y una valoración pronóstica, permite informar al paciente

---

c. En España, el uso de regorafenib está indicado según ficha técnica y para el caso del CHC, en los siguientes términos: “CHC que hayan sido previamente tratados con sorafenib”.

y a los familiares sobre la expectativa de vida, elegir el tratamiento más adecuado y evaluar posteriormente su respuesta<sup>19</sup>.

El objetivo principal de la terapia en pacientes con CHC en etapa muy temprana o temprana suele ser curativo, incluida la cirugía (resección o trasplante) o la ablación. Las CTT, que administran un agente embolizante (solo o en combinación con quimioterapia) a través de la arteria hepática, son el estándar de atención para pacientes con enfermedad en etapa intermedia, donde la resección u otras modalidades de tratamiento curativo no son adecuadas. En pacientes con CHC avanzado, o que han fracasado previamente con CTT, el tratamiento estándar actual es la terapia sistémica (sorafenib<sup>20</sup>, lenvatinib<sup>21</sup> o regorafenib<sup>22</sup>). La mejor atención de apoyo se ofrece a los pacientes cuando las CTT o la terapia sistémica no están disponibles o no son adecuadas, incluidos los pacientes con enfermedad en etapa terminal<sup>23</sup>.

## Área de especialización/abordaje

Aparato Digestivo, Cirugía General y del Aparato Digestivo, Medicina Nuclear, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Radiodiagnóstico, Radiofísica hospitalaria<sup>d</sup>.

El empleo de QuiremSpheres® y QuiremScout® conlleva el uso de un radionucleido (<sup>166</sup>Ho).

---

d. Bargellini et al. 2021 hacen referencia a la necesidad de contar también con físicos médicos. Se ha considerado que en España la especialidad más próxima puede ser la radiofísica hospitalaria, a la que pueden acceder físicos y otras disciplinas científicas y tecnológicas [RD 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada.]

**Dirección web de los documentos publicados**

ORGANISMO	AÑO	TÍTULO	URL
National Institute for Health Research	2020	<b>Selective</b> internal radiation therapies for unresectable early-, intermediate- or advanced-stage <b>hepatocellular carcinoma</b> : systematic review, network meta-analysis and economic evaluation.	<a href="https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta24480/#/abstract">https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta24480/#/abstract</a>
National Institute for Health and Care Excellence	2021	<b>Selective</b> internal radiation therapies for treating <b>hepatocellular carcinoma</b> . Technology appraisal guidance [TA688].	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta688">https://www.nice.org.uk/guidance/ta688</a>
National Institute for Health and Care Excellence	2020	<b>Selective</b> internal radiation therapy for unresectable <b>colorectal metastases</b> in the liver. Interventional procedures guidance [IPG672].	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ipg672">https://www.nice.org.uk/guidance/ipg672</a>
National Health Service	2018	<b>Selective</b> internal radiation therapy for chemotherapy refractory intolerant <b>metastatic colorectal cáncer</b> .	<a href="https://www.england.nhs.uk/publication/selective-internal-radiation-therapy-for-chemotherapy-refractory-intolerant-metastatic-colorectal-cancer/">https://www.england.nhs.uk/publication/selective-internal-radiation-therapy-for-chemotherapy-refractory-intolerant-metastatic-colorectal-cancer/</a>



# Desarrollo y uso de la tecnología

## Grado de desarrollo de la tecnología

Establecido. En Europa cuentan con el marcado CE para su comercialización. No se ha identificado información sobre su incorporación en hospitales españoles, aunque a través de las memorias de algunos de ellos u otras instituciones nos muestran que ha utilizado QuiremSpheres® dentro de algún estudio de investigación en el año 2019.

HOSPITAL	URL
Hospital Universitario Rey Juan Carlos. Madrid.	<a href="https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/memo/hosp-memoria_2019_hu_rey_j_carlos-ok.pdf">https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/memo/hosp-memoria_2019_hu_rey_j_carlos-ok.pdf</a>
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid,	<a href="https://plataforma.congresosefmsepr.es/event/1/contributions/573/attachments/101/438/ho-poster.pdf">https://plataforma.congresosefmsepr.es/event/1/contributions/573/attachments/101/438/ho-poster.pdf</a>
Institut de Diagnòstic per la Imatge. Salut.	<a href="http://idiweb.gencat.cat/web/ca/lidi/informacio-corporativa/memoria/2019-MEMORIA-IDI.pdf">http://idiweb.gencat.cat/web/ca/lidi/informacio-corporativa/memoria/2019-MEMORIA-IDI.pdf</a>

El Hospital Universitario Puerta de Hierro firmó un contrato el 5 de noviembre de 2020 con Terumo Europe España S.L., para el suministro de QuiremSpheres® y QuiremScout® a lo largo de los años 2020 a 2022<sup>e</sup>.

## Tipo y uso de la tecnología

Diagnóstico y terapéutico.

QuiremScout® se emplea para analizar antes del tratamiento, la distribución de las microesferas inyectadas intraarterialmente (radiación y dosimetría).

---

e. Disponible en la siguiente URL: <http://www.madrid.org/contratos-publicos/1354839586154/1245472924202/1354854305129.pdf>

Permiten también identificar la existencia y grado de derivaciones pulmonares y la distribución intrahepática<sup>15</sup>.

Las tecnologías SIRT en general y específicamente QuiremSpheres® estaría indicado para personas con CHC en etapa intermedia o avanzada como una opción de tratamiento no curativo<sup>23</sup>.

En el caso de las M<sub>1</sub>H-CCR, las tecnologías SIRT y específicamente QuiremSpheres® se emplean como terapia de rescate con o sin quimioterapia (sin intención curativa), aunque algunos estudios han informado de la reducción del tamaño de los tumores en pacientes con enfermedad previamente no resecable y quimiorrefractaria, que han permitido una resección de las M<sub>1</sub> hepáticas potencialmente curativa<sup>4</sup>.

## Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Hospital terciario.

## Relación con tecnologías previas

Se trata de una tecnología **complementaria o aditiva** a intervenciones como quimioterapia, por ejemplo.

Se añade el término de tecnología **sustitutiva** debido a que hay autores que consideran que con los estudios controlados aleatorizados que están investigando actualmente el papel de la SIRT, combinada con la terapia sistémica en el tratamiento de primera y segunda línea de las M<sub>1</sub>H-CCR, en un futuro próximo, la tecnología SIRT podría emplearse antes en el ciclo de tratamiento de estos pacientes<sup>8,18</sup>.

## Tecnología alternativa en uso actual

Entre las tecnologías alternativas<sup>24</sup>, se encuentran los CTT como TAE, TACE y la Quimoembolización Transarterial con Microesferas liberadoras de Fármacos (DEB-TACE). En el caso de personas para quienes las CTT son inapropiadas, el manejo clínico establecido sin SIRT, como la terapia sistémica sorafenib, lenvatinib o regorafenib o los cuidados paliativos<sup>f</sup>, constituyen otra alternativa.

---

f. Nota de los autores del Informe: En el trabajo original se describen como “best supportive care”.

Se recogen las intervenciones más relevantes para personas con neoplasias hepáticas que, por diferentes motivos, no son candidatas a un tratamiento mediante exéresis del o de los tumores<sup>19</sup>, y cuyo estado basal (ver anexo 1) permite la realización de técnicas SIRT u otras alternativas.

Para la realización de SIRT, existen diferentes tipos de microesferas comercializadas (SIR-Spheres, TheraSphere y QuiremSpheres®). El tipo de microesferas puede clasificarse según el tipo de radionúclido insertado (<sup>90</sup>Y ó <sup>166</sup>Ho) o el tipo de material con el que están construidas (resina, vidrio o PALL)<sup>8</sup>. Ver *tabla 1. QuiremSpheres®. Especificaciones generales y comparativa con otras microesferas*.

Actualmente la indicación de SIRT se dirige principalmente a M<sub>1</sub> irresectables con predominio hepático, refractarias a la terapia sistémica estándar. El estándar para la terapia sistémica difiere según el tipo de tumor primario y localización, y puede incluir agentes quimioterapéuticos citotóxicos, así como moléculas pequeñas dirigidas, anticuerpos monoclonales e inmunomoduladores. Los pacientes con contraindicaciones o toxicidad inaceptable de la terapia sistémica también son potenciales candidatos a la terapia SIRT<sup>8</sup>.

Para algunos pacientes en los que el tratamiento con TACE o con sorafenib ha fracasado, SIRT se ofrece como una alternativa, incluso en etapas más tempranas de la enfermedad<sup>8</sup>.

El tratamiento de las M<sub>1</sub> hepáticas depende de su extensión y ubicación. Las opciones de tratamiento para tumores irresectables incluyen técnicas de ablación térmica, quimioterapia, diferentes tipos de TCC y radioterapia de haz externo (*external beam radiotherapy*)<sup>4</sup>.

En el caso del CHC, habitualmente se desarrolla en un contexto de enfermedad hepática crónica previa, por lo que su tratamiento presenta una complejidad especial<sup>19</sup>.

La terapia intraarterial más utilizada es la TACE. Consiste en la inyección secuencial, en una o más ramas de la arteria hepática, de fármacos quimioterapéuticos (doxorrubicina, mitomicina C, cisplatino o combinaciones) cargados en partículas o emulsionados en Lipiodol (agente de contraste oleoso que se retiene selectivamente en los nódulos del CHC) y partículas embolizantes que interrumpen el flujo sanguíneo. El resultado es la inducción de necrosis isquémica aguda y, finalmente, una exposición prolongada de las células tumorales a los fármacos. Tras la TACE, el paciente es evaluado cada 6 u 8 semanas con TC o MRI con contraste y, se realizan sesiones de TACE adicionales si se encuentran áreas tumorales activas. La TACE es el estándar de atención para pacientes con tumores grandes o

múltiples (BCLC B) o aquellos tumores pequeños que no se pueden resear o llegar a ellos para su ablación percutáneamente (BCLC A inadecuado para cirugía o ablación local), si el paciente tiene una función hepática preservada, sin síntomas relacionados con el cáncer y sin invasión vascular o diseminación extrahepática<sup>2</sup>.

Las alternativas a la TACE incluyen la SIRT, que utiliza partículas embolizantes mucho más pequeñas que se inyectan en las arterias hepáticas para proporcionar una irradiación interna selectiva de los tumores<sup>2</sup>.

Según Fornes et al., para las técnicas SIRT el estándar terapéutico actual de comparación para personas con un CHC en estadio intermedio, es la TACE y para aquellas personas con CHC en estado avanzado, el estándar sería sorafenib<sup>2</sup>.

Sorafenib es un fármaco autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en junio de 2019 que, entre otras indicaciones, está disponible para el tratamiento del CHC por ser un inhibidor multiquinasa con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas. Los datos provienen de pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B (y un paciente con Child-Pugh C)<sup>20</sup>.

## Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

La ventaja de la terapia SIRT, en general, reside en que su administración está dirigida a los tumores, lo que implica una dosis absorbida de radiación muy alta para los mismos, con efectos secundarios sistémicos y hepatotoxicidad limitados<sup>8</sup>.

Entre las microesferas más utilizadas se encuentran las de resina y/o vidrio marcadas con <sup>90</sup>Y, aunque actualmente se está incrementando el uso de las de <sup>166</sup>Ho sobre matriz biodegradable de PALL. El motivo del uso de <sup>166</sup>Ho reside en las características de este radionucleido, como son la emisión beta de menor energía (y, por tanto, con menor poder de penetración, lo que reduce el riesgo de irradiación de tejidos sanos), el T<sub>1/2</sub> de 26,8 horas, que es más corto (frente a las 64,1 horas del <sup>90</sup>Y, lo que hace que la mayor parte de la energía se ceda en los cuatro primeros días de tratamiento, por lo que disminuye la posibilidad de daño extrahepático) y presentar, además, emisión de fotones gamma de 81 keV, lo que permite la toma de imágenes SPECT de mejor calidad y su seguimiento gammagráfico<sup>12</sup>.

Asimismo, el  $^{166}\text{Ho}$  es un elemento paramagnético, por lo que se puede detectar mediante MRI, que facilita:

1. La simulación previa al tratamiento y,
2. El seguimiento posterior de éste.

Dado que el  $^{166}\text{Ho}$  emite fotones gamma y tiene propiedades paramagnéticas, permite la realización de una simulación previa utilizando una dosis baja de las mismas microesferas con  $^{166}\text{Ho}$  y que se utilizarán en el tratamiento. Esto permite detectar su localización y distribución tanto mediante imagen gammagráfica como por MRI. La dosis de exploración empleada habitualmente es de 250 Mega-Bequerelios (MBq). Dado que las microesferas utilizadas en la exploración y el tratamiento son exactamente iguales, la predicción de la distribución intra y extrahepática de las partículas será mucho más eficaz que con otros radionucleidos, que son transportados en microesferas con otras propiedades físicoquímicas. Además, la dosis de exploración empleada con las microesferas posee una actividad lo suficientemente baja para garantizar la seguridad del paciente y, al mismo tiempo, permite una adecuada toma de imágenes SPECT/TC. Si el resultado de la exploración es satisfactorio, el tratamiento se puede administrar ese mismo día<sup>12</sup>, aunque como se mostrará más adelante, los investigadores que han explorado esta posibilidad, no llegaron a ver factible la aplicación del tratamiento en el mismo día en su centro sanitario<sup>25</sup>. Por otra parte, como el  $^{166}\text{Ho}$  decae a  $^{166}\text{Er}$  y ambos poseen propiedades paramagnéticas, se pueden realizar tomas de imágenes en los 6 días posteriores a la administración mediante MRI, ya que entonces todo el  $^{166}\text{Ho}$  habrá decaído y no habrá emisión de fotones gamma. Esta particularidad constituye una ventaja importante respecto del  $^{90}\text{Y}$ , con el que la toma de imágenes posterior a la administración solo se puede obtener mediante la *radiación de frenado (bremsstrahlung)*, con un rendimiento inferior, dada la elevada dispersión de los fotones emitidos por este mecanismo, lo que genera imágenes de baja calidad que dificultan la exploración y cuantificación<sup>12</sup>. De esta forma, QuiremSpheres® se presenta como la primera microesfera comercialmente disponible que combina la radioterapia con la función de imagen<sup>12</sup>.

Mientras que TheraSpheres y SIR-Spheres permanecen en el hígado del paciente como un implante permanente, las QuiremSpheres (PALL) se degradan por hidrólisis dejando solo lactato de holmio insoluble y eliminándose del parénquima hepático. Tal degradación de las microesferas influye positivamente en el resultado del tratamiento y mejora la eficiencia de los procedimientos consecutivos de radioembolización que, en el futuro, puedan ser necesarios aplicar en el paciente<sup>12,26</sup>.

## Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

QuiremSpheres® obtuvo el marcado CE de conformidad el 1 de abril de 2015. Está clasificado como Dispositivo Médico Implantable Activo (DMIA) por la Directiva del Consejo 90/385/EEC<sup>3,23</sup>.

Esto implica que la evaluación debe poner de manifiesto que el dispositivo es seguro y funciona según lo previsto. Por tanto, las pruebas que debe ofrecer el fabricante para la obtención del marcado CE se centran principalmente en la seguridad, de tal manera que los dispositivos médicos a menudo se evalúan mediante estudios no aleatorios o pequeños ensayos de un solo centro<sup>23</sup>.

QuiremScout® recibió el marcado CE en el año 2019<sup>27</sup>.

# Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

Se ofrecen datos epidemiológicos del CHC por tener su origen en el propio parénquima hepático y en el CCR por ser uno de tumores que más frecuentemente metastatiza en hígado.

Existe una variación considerable en la epidemiología del CHC según los factores de riesgo presentes en los países en desarrollo frente a los desarrollados, incluidas la hepatitis B y C, la cirrosis alcohólica, la enfermedad del hígado graso no alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica<sup>8</sup>.

De los pacientes con CCR, aproximadamente la mitad desarrollan metástasis, y el hígado es el sitio más común para estas. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica son irresecables<sup>8</sup>.

## Incidencia

El CHC es la neoplasia primaria de hígado más frecuente y una de las causas de muerte más común en los pacientes afectos de cirrosis hepática. En todas las áreas geográficas, el riesgo de CHC varía según el grado de fibrosis hepática, siendo menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis, incrementándose entre el 3% y 7% anual cuando el paciente desarrolla cirrosis. El riesgo relevante de desarrollar CHC se adquiere al establecerse la cirrosis hepática. La intensidad de la inflamación hepática es la responsable del proceso crónico de necrosis/regeneración celular que evoluciona a cirrosis, siendo éste el parámetro que debe utilizarse para establecer la adquisición de riesgo clínicamente significativo<sup>19</sup>.

Se ha demostrado que la diabetes mellitus y otros factores asociados al síndrome metabólico como la obesidad o la dislipidemia se asocian a incremento de muerte relacionada con CHC, al igual que el tabaquismo. El consumo de café, así como el uso prolongado de metformina en pacientes diabéticos o de propranolol en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC), el uso de estatinas o el uso de aspirina podrían asociarse a un descenso de la incidencia de CHC<sup>19</sup>.

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) realizó unas estimaciones del número de casos incidentes de CCR e hígado en España para el año 2021 de 43.581 (IC95%: 39.752 a 48.099) y 6.590 (IC95%: 5.851 a 7.403) casos respectivamente. Estas cifras, expresadas como tasas ajustadas a la nueva población estándar europea, se estiman en 89,1 casos por  $10^5$  habitantes/año (IC95%: 81,2 a 98,4) y 13,7 casos por  $10^5$  habitantes/año (IC95%: 12,1 a 15,5). Ver *tabla 5. Proyecciones del número de casos incidentes de CCR e hígado en España por sexos. 2021*<sup>28</sup>.

**Tabla 5. Proyecciones del número de casos incidentes de CCR e hígado en España por sexos. 2021**

	CCR	HÍGADO
Mujeres		
Casos (IC95%)	17.903 (15.453 a 20.826)	1.551 (1.332 a 1.794)
TAne (IC95%)	63,7 (55,0 a 73,9)	5,4 (4,7 a 6,3)
Hombres		
Casos (IC95%)	25.678 (22.736 a 29.123)	5.039 (4.333 a 5.815)
TAne (IC95%)	72,9 (64,7 a 82,6)	15,2 (13,0 a 17,6)
<b>CCR:</b> Cáncer colorrectal. <b>TAne:</b> Tasa ajustada a la nueva población europea. NOTA: Las tasas se expresan por 100.000 habitantes y año. Fuente: REDECAN 2021 <sup>28</sup> .		

El CCR es un cáncer común. Generalmente aparece en personas mayores de 50 años, y el riesgo aumenta con la edad. Alrededor del 30% al 50% de los pacientes con CCR tendrán metástasis en el hígado en el momento de la presentación o las desarrollarán más tarde durante el curso de su enfermedad<sup>4</sup>.

## Prevalencia

La tabla 6 muestra, para hombres y mujeres españolas respectivamente y para el CCR y de hígado, la estimación a 31 de diciembre de 2020 del número de casos prevalentes totales, la tasa de prevalencia total por 100.000 hombres o mujeres y el número de casos prevalentes diagnosticados a menos de uno, tres y cinco años del diagnóstico<sup>29</sup>.

**Tabla 6. Prevalencia total, tasas y prevalencias a 1, 3 y 5 años del diagnóstico del CCR e hígado en España por sexos. 2021**

	CCR		HÍGADO
	COLON	RECTO	
<b>Mujeres</b>			
Casos prevalentes	100.933	47.272	2.982
Tasa	417,9	195,7	12,4
Prevalencia < 1 año	10.684	4.861	942
Prevalencia < 3 años	28.012	12.793	1.783
Prevalencia < 5 años	40.923	18.946	2.195
<b>Hombres</b>			
Casos prevalentes	126.241	65.643	11.347
Tasa	545,6	283,7	49,0
Prevalencia < 1 año	14.782	7.549	3.220
Prevalencia < 3 años	39.153	19.625	6.513
Prevalencia < 5 años	55.988	28.776	8.151
<b>CCR:</b> Cáncer colorrectal. NOTA: Las tasas se expresan por 100.000 habitantes y año. <i>Fuente:</i> REDECAN 2021 <sup>29</sup> .			

## Carga de la enfermedad

A partir de registros poblacionales de cáncer, se ha puesto de manifiesto una variación importante en la supervivencia de las personas con CCR en Europa. Los principales hallazgos incluyeron diferencias relacionadas con la edad en la supervivencia de los pacientes con CCR, con una supervivencia más baja para los ancianos, y variaciones geográficas con una supervivencia más baja para las personas de Europa del Este. Las tasas de mortalidad disminuyeron en la mayoría de los países europeos y esto estuvo acompañado por un aumento sostenido en la supervivencia basada en la población para los pacientes con CCR en muchos países, mientras que las tasas de incidencia aumentaron modestamente en los hombres y se mantuvieron estables en las mujeres. Este aumento de la supervivencia sostenido, especialmente en personas más jóvenes, se ha atribuido a los avances en la detección y el tratamiento del CCR durante los últimos 20 años, incluida una mayor disponibilidad de colonoscopia, cirugía mejorada y un uso más generalizado de la radioterapia para el cáncer de recto<sup>30</sup>.

Las posibles razones de las tasas de incidencia más altas observadas en Europa, así como en muchas regiones desarrolladas son factores relaciona-

dos con el estilo de vida, con un mayor consumo de azúcar, carnes rojas y procesadas, menor consumo de fibra y actividad física, lo que resulta en una mayor cantidad de personas con sobrepeso<sup>30</sup>.

Latournerie et al<sup>17</sup> describen la supervivencia de personas con M<sub>1</sub>H-CCR a partir de un estudio en población francesa, realizado con 13.463 pacientes con CCR diagnosticados entre 1976 y 2000. Las tasas de supervivencia al año y a los cinco años fueron del 34,8% y el 3,3% en el caso de M<sub>1</sub> sincrónicas y del 37,6% y el 6,1% en el caso de M<sub>1</sub> metacrónicas.

Así mismo, Latournerie et al<sup>17</sup> exploran la supervivencia mediana global en función de la época en la que se realiza el diagnóstico del CCR, a partir de datos de un trabajo realizado en EEUU con 2.470 pacientes diagnosticados entre 1990 y 2006 con M<sub>1</sub>H-CCR. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ) en la supervivencia mediana global a medida que el diagnóstico se realizaba en épocas más recientes. Ver *tabla 7. Mediana de supervivencia global en función de la época en el que se diagnosticaron a los pacientes con M<sub>1</sub>H-CCR*.

**Tabla 7. Mediana de supervivencia global en función de la época en el que se diagnosticaron a los pacientes con M<sub>1</sub>H-CCR**

ENTRE 1990 Y 1997	ENTRE 1998 Y 2000	ENTRE 2001 Y 2003	ENTRE 2004 Y 2006
14,2	18,0	18,6	29,2

Supervivencia mediana global expresada en meses.  
Fuente: Latournerie et al. 2012<sup>17</sup>.

Esta mejora en los resultados en términos de supervivencia se debió a la resección quirúrgica de las M<sub>1</sub> hepáticas en pacientes seleccionados y a los avances en el tratamiento médico como la aparición de nuevos tipos de quimioterápicos<sup>17</sup>.

El hígado es el sitio más común para la M<sub>1</sub>H-CCR, que ocurre en más del 70% de los pacientes con enfermedad metastásica, y es la causa más frecuente de muerte relacionada con este cáncer. La resección quirúrgica de las M<sub>1</sub>H-CCR es la única opción potencialmente curativa y se considera siempre que sea posible, lo que demuestra una supervivencia general a los 5 años del 25 al 40% en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento o reciben quimioterapia sistémica sola, quienes rara vez sobreviven más allá de los 5 años. Por otra parte, solo el 20% de los pacientes con M<sub>1</sub>H-CCR en el momento del diagnóstico se consideran candidatos quirúrgicos potenciales para la resección de las M<sub>1</sub>H-CCR. Aquellas personas a las que se les practica una resección de las M<sub>1</sub> hepáticas con éxito, tiene una

probabilidad estimada en torno al 30% de desarrollar una recurrencia de sus M<sub>1</sub> intrahepáticas en los siguientes dos años<sup>18</sup>.

El pronóstico en el cáncer primario de hígado es malo. Ello se debe fundamentalmente a que se diagnostican en una etapa muy avanzada. Aunque no es tan frecuente como otros tipos de cáncer, representan también un importante problema para pacientes y médicos. Y aunque los mayores avances en los procedimientos de diagnóstico se han producido durante la última década, aunque ha habido mejoras en la quimioterapia adyuvante y paliativa, y se han propuesto la radioterapia y la cirugía en centros especializados, se desconoce la repercusión de estos cambios a nivel poblacional. Ello se debe a que la mayoría de los datos disponibles son proporcionados por centros especializados<sup>31</sup>.

El pronóstico de los pacientes con CHC depende en gran medida de la etapa de la enfermedad en la que se realiza el diagnóstico. Para estadios muy tempranos (BCLC 0) la intención del tratamiento es curativa, con una supervivencia superior a 5 años. En el caso de personas en estado terminal (BCLC D), la supervivencia se estima en torno a los 3 meses<sup>24</sup>.



# Requerimiento para usar la tecnología

## Requerimientos de infraestructura y formación

Antes del tratamiento, se precisa la realización de un TC multifásico mejorado, con contraste de buena calidad, para poder visualizar la vasculatura hepática y localizar con precisión los tumores. Por tanto, es necesario que el paciente se someta a un procedimiento de seguridad. Se realiza una angiografía preparatoria para confirmar la anatomía hepática, las localizaciones adecuadas de inyección y se realiza la administración de una dosis exploradora con una pequeña cantidad de partículas de  $^{166}\text{Ho}$  (aproximadamente 250 MBq) y un efecto de embolización limitado (60 mg, aproximadamente 3 millones de partículas). Con ello, se valora la posible existencia de derivación pulmonar y la biodistribución intrahepática. Esta evaluación exploratoria consigue predecir la distribución intrahepática de las microesferas y visualizar la posible deposición extrahepática de las mismas. Una previsión de depósitos extrahepáticos en órganos gastrointestinales, como duodeno, estómago y páncreas, o en pulmones, con una dosis absorbida calculada  $>30$  Gray (Gy), es una contraindicación para el tratamiento<sup>13</sup>.

QuiremSpheres® se envían en viales específicos para pacientes, listos para usar. Por este motivo, no es necesario preparar la dosis del paciente “*in situ*”<sup>32</sup>.

QuiremSpheres® se pueden visualizar con alta precisión mediante MRI y alta sensibilidad con SPECT tras el tratamiento, para verificar la administración de la dosis<sup>32</sup>.

QuiremSpheres® se acompaña del software de dosimetría Q-Suit, diseñado para evaluar  $^{166}\text{Ho}$  SIRT<sup>32</sup>.

Para la configuración del software, del equipo de imágenes en el centro sanitario y para la capacitación del personal involucrado, se cuenta con profesionales que apoyan y colaboran en estas tareas<sup>32</sup>.

Además, se ofrece un programa de capacitación de QuiremSpheres® entre pares, que incluye la supervisión de un experto clínico en SIRT, para garantizar una primera experiencia de tratamiento perfecta<sup>32</sup>.

En comparación con otros tratamientos, SIRT representa un procedimiento más complejo, que requiere al menos dos visitas, una sólida experiencia en su manejo y una fuerte colaboración interdisciplinaria, que involucra a médicos de referencia, radiólogos intervencionistas, especialistas en medicina nuclear y radiofísicos<sup>g</sup> hospitalarios<sup>33</sup>.

## Coste y precio unitario

Coste de adquisición de un solo tratamiento de QuiremSpheres® para Reino Unido se estima en £ 9.896<sup>24</sup>.

El Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid), adquirió en el año 2020 ocho lotes de QuiremSpheres® y QuiremScout® a un precio unitario de 12.000 € y 2.500 € + IVA (10%) respectivamente<sup>h</sup>.

---

g. Nota de los autores del informe: en el estudio original se expresa la necesidad de contar en el equipo interdisciplinar, entre otros con “*medical physicists*”. Se considerado que en España puede ser equivalente a profesionales de radiofísica hospitalaria. [RD 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada.]

h. Disponible en la siguiente URL de la Comunidad de Madrid: <http://www.madrid.org/contratos-publicos/1354839586154/1245472924202/1354854305129.pdf>

# Riesgos y seguridad

Para abordar este apartado y el siguiente de *eficacia/efectividad*, se diseñaron y aplicaron estrategias de búsquedas que permitieron identificar 81 estudios, de los que se descartaron por título y resumen o duplicados, 62 estudios (ver *anexo 4. Diagrama de flujo. Identificación de estudios de eficacia y seguridad*). A los 19 estudios revisados a texto completo, se incluyeron 14 estudios más obtenidos mediante búsqueda manual (10 estudios<sup>12,18,25,26,34-39</sup>) y búsqueda inversa (4 estudios<sup>40-43</sup>). Finalmente, para el análisis cualitativo, se seleccionaron 9 estudios<sup>25,37-42,44,45</sup>, siete para el presente apartado<sup>25,37,39,41,42,44,45</sup> y cinco para el apartado de eficacia/efectividad<sup>38,40-42,45</sup>. Para más detalle sobre los estudios no seleccionados, ver *anexo 6. Tabla de estudios excluidos y motivos*.

El resto de estudios citados en este apartado no aportan pruebas sobre la seguridad de la intervención sobre el paciente y se limitan a abordar, desde un punto de vista teórico, la seguridad del uso de estas microesferas<sup>12</sup>, o la seguridad del uso de las microesferas para el entorno del paciente<sup>13,34</sup>.

En el año 2012 se publicaron resultados de un ensayo clínico en fase I (HEPAR I: NCT01031784) que mostró resultados sobre seguridad con el uso de microesferas PALL cargadas con <sup>166</sup>Ho para SIRT. El objetivo fue determinar la dosis de radiación máxima tolerada (DRMT). Contaron con 15 personas que presentaban M<sub>1</sub> hepáticas de diversos orígenes (6 con CCR) con una mediana de tumores identificados por paciente (rango) de 5 (1 a 21). Seis de los pacientes presentaron lesiones extrahepáticas. Formaron grupos de pacientes a los que se aplicó escalada de dosis de 20, 40, 60 y 80 Gy. Los mejores resultados observados sobre las lesiones intrahepáticas de los pacientes fueron a una dosis de 60 Gy, dado que ninguno de los tres pacientes pertenecientes a este grupo mostraron enfermedad progresiva (EP) en dichas lesiones. 12 de los pacientes mostraron alteraciones de parámetros de laboratorio como linfopenia, hipoalbuminemia, aumento de fosfatasa alcalina, de la aspartato aminotransferasa y de la gamma glutamil-trasnferasa<sup>37</sup>.

Tal como advierten Pérez-Doñate et al<sup>12</sup>, antes de realizar el tratamiento con QuiremSpheres® se deben estudiar las posibles derivaciones vasculares que, en el caso de un CHC puedan posibilitar que las microesferas accedan a la circulación sistémica a través de las venas suprahepáticas, especialmente hacia el pulmón y cuyo lóbulo derecho está muy próximo. Si se deposita un número importante de microesferas en el pulmón, pueden

ocasionar neumonitis por radiación, que puede derivar en una insuficiencia respiratoria crónica por fibrosis pulmonar e incluso la muerte<sup>12</sup>.

En este contexto se desarrolló un estudio en el que se seleccionaron pacientes si cumplían con una serie de criterios (ver *anexo 1. Criterios de elección y contraindicaciones del tratamiento por radiación interna selectiva*), para tratar de cuantificar la dosis absorbida teórica de deposición extrahepática. Se seleccionaron 33 pacientes (34 depósitos) con depósitos extrahepáticos identificados mediante macroagregados de albúmina con tecnecio metaestable (<sup>99m</sup>Tc-MAA) y dicha actividad se estimó mediante la suma de todos los *vóxeles* dentro de una delimitación de la deposición. El volumen mediano (rango) de los depósitos extrahepáticos fue de 6,8 mL (1,1 a 42,0 mL) y la dosis teórica absorbida tras la administración de <sup>166</sup>Ho (250 MBq) hubiese sido de 6 Gy (rango: 0,9 a 374 Gy). Estableciendo un umbral de seguridad de dosis absorbida de 49 Gy, en esta muestra de pacientes, dos de ellos (6%) con M<sub>1</sub>H-CCR habrían recibido dosis (112 Gy y 374 Gy) que podrían haber generado complicaciones<sup>44</sup>.

En un trabajo posterior, de los 38 pacientes tratados por la presencia de M<sub>1</sub> hepáticas refractarias a terapia sistémica y no candidatos a cirugía y que contaban con un examen previo de la vascularización hepática, el 26% (IC95%: 25% a 42%) de los pacientes (10/38), mostraron toxicidad grave. En general la calidad de vida en los pacientes se vio afectada durante la primera semana y posteriormente volvió a valores iniciales, siendo los aspectos físicos, sociales y el rol los más afectados<sup>41</sup>.

En un estudio realizado en Alemania con 9 personas con diagnóstico de CHC a los que se les realizó una exploración angiográfica hepática pre-*via* con albúmina sérica humana marcada con <sup>99m</sup>Tc (no emplearon Quirem-Scout®), la toxicidad general fue leve, sin hepatotoxicidad específica y los eventos adversos más comunes fueron las náuseas, fatiga, vómitos dolor abdominal y ascitis<sup>45</sup>.

A partir de los pacientes incluidos en los estudios HEPAR I (NCT01031784), HEPAR II (NCT01612325), HEPAR PLuS (NCT02067988) y SIM (NCT02208804), van Roekel et al. realizaron un análisis exploratorio de datos para evaluar la viabilidad y seguridad de la técnica SIRT con microesferas PALL cargadas de <sup>166</sup>Ho el mismo día (tanto el procedimiento previo de exploración (<sup>166</sup>Ho-Scout) como en el propiamente terapéutico). El número de pacientes que pudieron completar el tratamiento el mismo día fue de 105 a partir de una muestra de 120 (88%). 15 de las intervenciones tuvieron que ser canceladas tras la administración de la dosis exploratoria por un exceso de deposición extrahepática (8 pacientes), anatomía vascular imprevista (5 pacientes), disección de vasos (1 paciente) y un direccio-

namiento hacia el tumor inadecuado (1 paciente). La mediana de tiempo total del procedimiento se situó en 6:39 horas (rango: 3:58 a 9:17) y los eventos adversos más frecuentes tras la dosis exploratoria fueron, el dolor de espalda (20 personas), abdominal (5) y reacciones alérgicas a contraste (3). Tras el tratamiento, el dolor abdominal fue el más frecuente (52), seguido de náuseas (47), vómitos (28) y dolor de espalda (28)<sup>25</sup>.

En el mismo año, van Roekel et al. publicaron otro estudio en el que evaluaron el efecto de SIRT <sup>166</sup>Ho en la calidad de vida de los pacientes de los estudios HEPAR I (NCT01031784) y HEPAR II (NCT01612325) hasta un año después del tratamiento. Salvo en la primera semana tras tratamiento, en la que los pacientes manifestaron un empeoramiento de la calidad de vida, esta no se vio afectada a lo largo del seguimiento de manera estadísticamente significativa. Los autores destacaron la elevada variabilidad de puntuaciones ofrecidas en cada momento temporal del seguimiento y hasta el final del mismo entre los 50 pacientes que cumplimentaron el cuestionario inicial y, al menos, uno de los de seguimiento<sup>39</sup>.

Un año después, van Roekel et al. publicaron un nuevo análisis exploratorio de datos con 40 pacientes de los estudios HEPAR II (NCT01612325)<sup>41</sup> del que se seleccionaron los pacientes con CCR y del estudio SIM (NCT02208804). En 8 pacientes se documentó una toxicidad (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5.*) grado 3 y en 7 pacientes una toxicidad > de 3<sup>42</sup>.

Pérez-Doñate et al., en consonancia con la temporalidad de los efectos descritos anteriormente, comentan que tras SIRT, los efectos adversos más comunes son, fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y fatiga. Estos se conocen como síndrome postembolización y que son más notables durante la primera semana posterior al tratamiento, no encontrándose otros hallazgos relevantes<sup>12</sup>.

Las mediciones realizadas en el Centro Médico Universitario de Utrecht indicaron que la exposición adicional a la radiación del personal debido al procedimiento de microesferas de <sup>166</sup>Ho es insignificante en comparación con los rayos X procedentes del tubo de rayos X antes y durante el procedimiento<sup>13</sup>.

Por otra parte, informan también de la necesidad de tomar ciertas medidas de precaución para evitar la contaminación radiactiva. Para ello, puede ser de utilidad, al igual que en procedimientos con <sup>90</sup>Y, colocar un paño absorbente de fluidos tanto en el carro que lleva el sistema de administración como debajo de la conexión entre el microcatéter y el sistema de administración. Se puede considerar colocar un paño absorbente de fluidos en el piso de la sala de angiografía, que cubra el área de trabajo. Reinders

et al. comentan también que las regulaciones detalladas sobre la administración del tratamiento y la liberación de la sala de angiografía después de un tratamiento con microesferas de  $^{166}\text{Ho}$  pueden variar entre centros y países<sup>13</sup>.

Según la cantidad de actividad terapéutica administrada y el momento de la liberación, los pacientes pueden ser dados de alta después del tratamiento con restricciones de contacto (p. ej., dormir separados de sus parejas, evitar el contacto con niños y mujeres embarazadas), debido a la emisión adicional de partículas gamma de  $^{166}\text{Ho}$ . Estas restricciones se basan en la reducción de la radiación por distancia y tiempo y en consenso con las instrucciones de la Comisión Reguladora Nuclear para pacientes con implantes permanentes<sup>13</sup>. Precisamente esta característica es la destacada como ventaja ofrecida por las microesferas PALL cargadas de  $^{166}\text{Ho}$  (su degradación por hidrólisis) respecto a las alternativas de microesferas existentes en el mercado, definidas como implantes permanentes y cargadas de  $^{90}\text{Y}$ <sup>12,26</sup>.

Tras el tratamiento (entre 3 y 7 días), la cantidad total de Ho en el plasma sanguíneo y las muestras de orina es relativamente baja y disminuye rápidamente con el tiempo. Por otra parte, hasta 13 semanas después del tratamiento, se detectaron pequeñas cantidades de Ho en las muestras de sangre y orina. De aquí se deduce que la liberación parece ser bifásica y consta de una fase inicial rápida y una fase más lenta. La última fase podría deberse a la lenta biodegradación *in vivo* de las microesferas<sup>34</sup>.

Para la obtención de  $^{166}\text{Ho}$  se precisa irradiar con neutrones, en un reactor nuclear, las microesferas de Ho-PALL. Además de la obtención de  $^{166}\text{Ho}$ , se obtiene  $^{166\text{m}}\text{Ho}$  en cantidades relativamente pequeñas que tienen una vida media de 1200 años y que se consideran, a juicio del grupo de investigadores de Bakker et al., insignificantes para los pacientes y como desechos<sup>34</sup>.

Así mismo, la irradiación de las microesferas de Ho-PALL y el medio de resuspensión de las microesferas puede afectar a la apariencia microscópica de las mismas (a su esfericidad e integridad), con daños descritos consistentes en pequeños fragmentos y, en ocasiones, superficies abolladas. A pesar de ello, se observó un mayor número de partículas pequeñas dentro de los límites preestablecidos para su uso en ensayos clínicos<sup>34</sup>.

# Eficacia/Efectividad

Se han identificado estudios que agrupan intervenciones SIRT heterogéneas mediante el uso de  $^{90}\text{Y}$  u  $^{166}\text{Ho}$ , así como a pacientes con diferentes tipos de neoplasias y sin grupo de comparación, motivos por los que no se han tenido en cuenta<sup>33</sup>.

La revisión sistemática de Roosen et al. 2021<sup>46</sup> trata de recopilar la evidencia actual sobre la relación dosis-respuesta de SIRT con  $^{90}\text{Y}$  y  $^{166}\text{Ho}$  en el CHC y en los tumores secundarios. Dada la heterogeneidad de intervenciones, esta revisión sistemática ha sido excluida (ver anexo 6) y se ha utilizado para identificar, mediante búsqueda inversa, los estudios que analizan SIRT con el empleo de  $^{166}\text{Ho}$  y microesferas de PALL en la relación dosis-respuesta de SIRT ( $^{166}\text{Ho}$ ) en el CHC y otros tumores secundarios. A partir de ella, se han seleccionado dos estudios<sup>40,42</sup>.

Las revisiones sistemáticas de Wade et al.<sup>23</sup> y Walton et al.<sup>24</sup> tratan de evaluar las técnicas SIRT, y dado que solo encuentran un estudio<sup>45</sup> que emplee QuiremSpheres® sin grupo de comparación y que ya había sido recuperado y seleccionado por la búsqueda bibliográfica estándar, ambas fueron excluidas.

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) informa que no se ha demostrado que SIR-Spheres mejore la supervivencia en comparación con las opciones de tratamiento disponibles. Existe evidencia clínica muy limitada para comparar la efectividad de QuiremSpheres y TheraSphere con otros tratamientos. Además, no hay suficientes datos para comparar la efectividad de los 3 SIRT entre sí<sup>3</sup>.

Las revisiones no sistemáticas de Filippi et al.<sup>27</sup> y de Westcott<sup>47</sup> fueron también objeto de búsqueda inversa, sin que se localizara estudio alguno diferente de los ya localizados y de interés para este informe.

Se han identificado estudios que emplean el uso de QuiremSpheres® específicamente en pacientes con metástasis de hepáticas de tumores primarios neuroendocrinos que están siendo tratados con  $^{177}\text{Lu}$ -dotata-te, sin grupo de comparación. Afirman que la radioembolización con QuiremSpheres® es eficaz y segura<sup>35</sup>. Este estudio no se ha tenido en cuenta por emplear un radiofármaco previamente en unos pacientes que tiene una situación basal diferente a la esperada por los pacientes con CHC o M<sub>1</sub>H-CCR.

Otros investigadores están explorando el uso de QuiremSpheres® en pacientes con diagnóstico exclusivo de colangiocarcinoma<sup>27</sup>, motivo por el que el estudio tampoco se ha tenido en cuenta, debido a que el tumor afecta a las vías biliares y no al parénquima hepático, por lo que son pacientes que difieren significativamente de los pacientes abordado en este informe.

Tal como se destaca en el apartado anterior de *riesgos y seguridad*, para este apartado se han seleccionado 5 estudios<sup>38,40-42,45</sup>.

En el año 2018 se publicaron resultados del estudio HEPAR II que investigó la eficacia de SIRT con microesferas PALL rellenas de <sup>166</sup>Ho mediante un ensayo clínico sin grupo control, tomando como desenlace principal la respuesta de dos lesiones diana mediante TC (criterios RECIST v1.1). De los 56 pacientes iniciales con M<sub>1</sub> hepáticas refractarias a terapia sistémica y no candidatos a resección quirúrgica, 38 pudieron ser intervenidos<sup>41</sup>.

La dosis mediana absorbida (rango) por el hígado de cada paciente fue de 51 Gy (26 a 69). De los 38 pacientes tratados, a uno de ellos no se le realizó el TC con contraste, por lo que no fue incluido en el análisis del desenlace principal. Para dicho análisis, definieron como “control de la enfermedad” a aquellas personas cuyas lesiones diana mostraron respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE) a los 3 meses de seguimiento. Describieron que el 73% (IC95%: 57% a 85%) de los pacientes (27/37) mostraron control de la enfermedad y, específicamente las personas con diagnóstico de CCR el 45% (IC95%: 27% a 65%) de los mismos (10/22). A los 12 meses de seguimiento, 36 pacientes mostraron lesiones diana compatibles con EP<sup>41</sup>.

Radosa et al. publicaron un estudio realizado con 9 pacientes con diagnóstico de CHC. Emplearon QuiremSpheres®, Quirem Q-Suit™ (v1.2). No emplearon QuiremScout® para la exploración previa al tratamiento. Para ello recurrieron a la albúmina sérica humana marcada con <sup>99m</sup>Tc-. Estimaron que, la mediana de dosis absorbida en hígado (rango) fue de 41 Gy (21 a 55 Gy) y, en tejido tumoral de 112 Gy (61 a 172 Gy). A los 60 días y 6 meses tras el tratamiento, los respondedores (RC + RP) fueron 5 pacientes y los no respondedores (EE + EP) 4 pacientes<sup>45</sup>.

Mediante un análisis exploratorio de los datos de los estudios HEPAR I<sup>37</sup> y HEPAR II<sup>41</sup>, Bastiaannet et al.<sup>40</sup> analizan la relación entre la dosis absorbida-respuesta y su asociación con la supervivencia global (SG) tras técnica SIRT con <sup>166</sup>Ho en personas con M<sub>1</sub> hepáticas. Se administraron dosis exploratorias previas de <sup>99m</sup>Tc-MAA y, en el mismo día, con <sup>166</sup>Ho para evaluar la seguridad de la intervención y distribución intrahepática del <sup>166</sup>Ho a dosis terapéuticas. La respuesta metabólica (con 18 flúor-fluorodesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG)) siguiendo criterios PERCIST (modificados) y su

relación con las dosis absorbidas (medias geométricas) se estimaron por tumor, paciente e hígado y se muestran en la tabla 8. Los autores agruparon como respondedores a las personas que mostraron, siguiendo los criterios PERCIST modificados, una RC o RP y como no respondedores a los que mostraron EE o EP. A partir de esta agrupación, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las dosis medias absorbidas entre grupos ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 8. Respuesta metabólica (PERCIST) y dosis medias\* absorbidas**

RESPUESTA METABÓLICA	TUMORES	DOSIS (IC95%)	PACIENTES	DOSIS (IC95%)	HÍGADO
Respuesta completa (RC)	32	232 Gy (178 a 303)	2	210 Gy (161 a 274)	2
Respuesta parcial (RP)	17	168 Gy (122 a 232)	11		10
Enfermedad estable (EE)	28	147 Gy (113 a 191)	14	152 Gy (117 a 198)	7
Enfermedad progresiva (EP)	21	117 Gy (87 a 159)	9	116 Gy (81 a 165)	17**

\*: Media geométrica. \*\*: 3 pacientes con nuevos tumores intrahepáticos, 2 con nuevos tumores extrahepáticos y 5 con nuevos tumores extra e intrahepáticos.  
Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las dosis medias absorbidas entre los tumores que mostraron RC y EE, así como entre los que mostraron RC y EP.  
Fuente: Bastiaannet et al. 2020<sup>40</sup>.

Al analizar la SG entre respondedores y no respondedores, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con una SG mediana (rango) de 19 meses (8 a 31) entre los primeros y una SG de 7,5 meses (2 a 27) entre los segundos ( $p=0,01$ )<sup>40</sup>.

Dado que la exploración previa del parénquima hepático es importante para evitar entre otras complicaciones, la lesión de tejidos extrahepáticos sanos, en 2020 se publicó un estudio que analizó la concordancia entre la dosis absorbida prevista ( $^{99m}\text{Tc-MAA}$  y  $^{166}\text{Ho-scout}$ ) y la dosis absorbida real ( $^{166}\text{Ho}$  dosis terapéutica) en 22 pacientes (71 lesiones analizadas). Dos médicos especialistas en Medicina Nuclear evaluaron de manera enmascarada la concordancia entre las exploraciones SPECT y, aunque la concordancia fue moderada (kappa ponderado = 0,52 –no ofrecen intervalos de confianza), en la evaluación cualitativa mediante una escala de 5 puntos (1-acuerdo muy pobre, 5-acuerdo muy bueno), el binomio  $^{166}\text{Ho-scout} + ^{166}\text{Ho}$  dosis terapéutica mostró una mejor puntuación de acuerdo (mediana 4) que el binomio  $^{99m}\text{Tc-MAA} + ^{166}\text{Ho}$  dosis terapéutica (mediana 2,5), siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ )<sup>38</sup>.

A partir de los estudios HEPAR II (NCT01612325)<sup>41</sup> del que se seleccionaron los pacientes con CCR y del estudio SIM (NCT02208804), se exploró de manera retrospectiva la relación entre la dosis absorbida y el efecto (tanto respuesta como toxicidad) en personas con M<sub>1</sub>H-CCR tras SIRT con <sup>166</sup>Ho a los 3 meses de seguimiento. Para la evaluación de la respuesta, tuvieron en cuenta la actividad metabólica de las lesiones (criterios PERCIST mediante el examen de las variaciones de la glucolisis con <sup>18</sup>flúor-fluorodesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) y tomografía por emisión de positrones en asociación con tomografía computarizada (PET/TC)) entre el inicio y final del seguimiento. El análisis de la respuesta metabólica en 37 de los 40 pacientes seleccionados, mostró EP en 8 pacientes, EE en 17 y 12 en RC o RP. Así mismo la mediana de supervivencia para los no respondedores se situó en los 8,6 meses (IC95%: 6,4 a 13,4) y para los respondedores en 14,8 m (IC95%: 14,2 a  $\infty$ )<sup>42</sup>.

# Evaluación económica

No se han identificado evaluaciones económicas sobre QuiremSpheres®. Hay una evaluación económica<sup>24</sup> publicada en 2020 para el contexto de Reino Unido, con las técnicas SIRT (SIR-Spheres y TheraSphere). En este trabajo se pone de manifiesto la ausencia de estudios comparados con QuiremSpheres® y para la evaluación económica se asumen equivalencias de eficacia entre microesferas (incluidas QuiremSpheres®) que son, precisamente, el motivo de realización del presente informe. En el apartado de este informe “breve descripción de la tecnología”, se informa que las esferas de vidrio, resina y PALL presentan características físicas químicas y efectos biológicos diferentes entre sí<sup>14</sup>.

Por este motivo no se describen en este apartado los resultados del trabajo de Walton et al<sup>24</sup>, aunque sí se hará referencia a las conclusiones de dicho trabajo sobre QuiremSpheres® en el apartado de “impacto económico”.



# Impactos

## Impacto en salud

La dosimetría personalizada, tras el análisis de la información proveniente de las dosis exploratorias con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA u  $^{166}\text{Ho}$ -scout, ofrece el potencial de mejorar el procedimiento SIRT mediante la aplicación de dosis más altas de radiación en el tejido tumoral, lo cual se asocia a una SG más alta. Esta asociación procede de un estudio de baja calidad que realiza un análisis exploratorio de datos<sup>40</sup>.

El riesgo que entraña la formación de depósitos de microesferas extrahepáticas potencialmente dañinos tras la administración de una dosis  $^{166}\text{Ho}$ -scout de 250 MBq, se estimó en un 1,3% (IC95%: 0,1 a 4,7%) de los casos, aunque según los autores de la publicación, los beneficios clínicos que incluyen una estimación más precisa de la posible derivación pulmonar, superarían este riesgo<sup>44</sup>.

Ahora bien, la concordancia de la interpretación de imágenes obtenidas mediante la combinación de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA u  $^{166}\text{Ho}$ -scout con  $^{166}\text{Ho}$ -terapéutico, para las predicciones entre la dosis absorbida prevista y la dosis absorbida real, realizadas por profesionales sanitarios experimentados es moderada (*kappa ponderado* = 0,52). Los autores hacen un análisis cualitativo (escala de 5 puntos) y consiguen mostrar diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación  $^{166}\text{Ho}$ -scout con  $^{166}\text{Ho}$ -terapéutico<sup>38</sup>.

Por tanto, los resultados apuntan a que una planificación adecuada puede ofrecer mayor información para realizar un tratamiento en el que las masas tumores reciban suficiente dosis terapéutica y que consiguientemente los resultados obtenidos permitan catalogar a los pacientes como respondedores a la terapia. Estableciendo para los tejidos extrahepáticos un umbral de seguridad de dosis absorbida de 49 Gy, en torno al 6% de los pacientes podrían recibir dosis absorbida por encima de dicho umbral<sup>44</sup>.

Esta concordancia moderada puede explicarse, al menos en parte, por las limitaciones importantes inherentes a la técnica, como es la estandarización de las técnicas de exploración y tratamiento<sup>38</sup>.

Sin ofrecer estimadores de efecto comparados, Prince et al.<sup>41</sup> describen que, a los 3 meses de tratamiento, el 73% de los pacientes muestran un

estado de control de la enfermedad, con una afectación de la calidad de vida importante durante la primera semana postratamiento y una afectación de la calidad de vida principalmente en los aspectos físico, social y de rol. A los 12 meses, solo el 5% de los pacientes (2/38) muestran lesiones con signos de control de la enfermedad o, lo que es lo mismo, el 95% muestran EP.

En el caso de pacientes con CHC, los 9 pacientes incluidos en el estudio de Radosa et al, permanecían en seguimiento a los 6 meses, con una toxicidad general leve y con 4 de ellos como no respondedores a la terapia<sup>45</sup>. Se debe tener en cuenta el reducido tamaño de la muestra de pacientes que implica que cualquier estimador obtenido ofrezca una seria limitación por imprecisión<sup>48</sup>.

En el año 2012 se estableció como dosis de absorción para el tejido hepático de 60 Gy, A partir de un estudio de baja calidad con una muestra de pacientes heterogénea (presencia de M<sub>1</sub> hepáticas de diversos orígenes) y en los que casi la mitad de los pacientes presentaban M<sub>1</sub> extrahepáticas. A dosis absorbidas por el tejido hepático de 80 Gy, dos de los tres pacientes mostraron toxicidad importante (*National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0*). Uno de ellos mostró trombocitopenia grado 4, leucopenia grado 3 e hipoalbuminemia grado 3. El segundo paciente refirió dolor abdominal grado 3<sup>37</sup>.

El uso de SIRT con microesferas PALL rellenas de <sup>166</sup>Ho, puede incrementar la supervivencia de pacientes con M<sub>1</sub>H-CCR y en los que se consigue una respuesta tumoral (12/37 pacientes) asumiendo a los 3 meses toxicidades importantes de grado 3 o superior en 15 pacientes<sup>42</sup>. Uno de los factores que influyen en la SG puede ser la dosis media de radiación absorbida por el tumor, de tal manera que marcando un umbral los 90 Gy, se observa una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia en aquellas personas cuyos tumores absorbieron una dosis por encima de 90 Gy, con una hazard radio (HR) de 0,16 (IC95%: 0,06 a 0,51)<sup>42</sup>. A partir de estas pruebas, sería de interés conocer qué otros factores condicionan que un paciente pueda ser catalogado como respondedor y, por tanto, ver incrementada su supervivencia.

La realización de SIRT con <sup>166</sup>Ho es factible en el mismo día (planificación y tratamiento) en la mayoría de pacientes, pueden requerirse recursos adicionales en algunos centros sanitarios que afecten incluso a la organización y modificación de los procedimientos habituales en algunos de los servicios implicados. Esta información debe tomarse con cautela, debido a que procede de un estudio que realizó un análisis exploratorio de datos<sup>25</sup>.

Aunque la variabilidad en las puntuaciones sobre la calidad de vida ofrecida por los pacientes estudiados fue elevada, las pruebas estudiadas

muestran que ésta no se vio afectada a lo largo del seguimiento de un año, con la salvedad de la primera semana tras tratamiento, que se vio reducida, para recuperarse transcurrido este tiempo<sup>39</sup>.

## Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

Aunque ya hay autores que alertan de la posibilidad de que la tecnología SIRT (y específicamente QuiremSpheres®) pueda adoptarse en el proceso terapéutico en fases menos avanzadas de la enfermedad o como primera línea de tratamiento tras su diagnóstico<sup>8,18</sup>, actualmente está indicada en etapas de la enfermedad en las que no se contempla la opción quirúrgica y en definitiva, como una opción terapéutica no curativa (y de lo que debe ser informado el paciente o su representante legal), con todo lo que ello puede implicar para el paciente y su entorno social más cercano.

En España, el marco legal requiere que las personas (o su representante legal) que se vean expuestas a radiaciones ionizantes por razones médicas, siempre que sea viable y antes de la exposición, deberán recibir la información adecuada sobre los beneficios y riesgos asociados con la dosis de radiación debida a la exposición. En aquellos procedimientos que impliquen la administración de altas dosis de radiación, el médico especialista recabará el correspondiente consentimiento informado, que tendrá que ser firmado por el propio paciente o por su representante legal y por el médico que informa, de acuerdo con los procedimientos establecidos<sup>49</sup>.

## Impacto económico de la tecnología

El análisis económico que realizó el grupo de trabajo para el Reino Unido mostró que es muy poco probable que las técnicas SIRT (en las que incluyeron QuiremSpheres® asumiendo una serie de premisas sobre equivalencias de eficacia sin que existan pruebas de ello) sean coste-efectivas hasta un umbral de £ 30.000 por años de vida ajustados por calidad (AVAC). Las opciones farmacológicas (lenvatinib, sorafenib) dominaron a las técnicas SIRT, dado que demostraron producir más AVAC a un menor coste<sup>24</sup>.

Los autores del trabajo sugieren que los criterios de NICE para terapias de prolongación de la vida administradas al final de la vida no se cumplen para SIRT. En un subgrupo de pacientes con carga tumoral baja,

existe la posibilidad de que se alcance el umbral de extensión de vida de 3 meses, sin embargo, la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) para la tecnología SIRT más rentable en este escenario sigue siendo  $> \text{£ } 50.000^{24}$ .

# Difusión e introducción esperada de la tecnología

Las microesferas ya se han implementado con éxito en la práctica clínica desde hace tiempo y los desarrollos recientes de QuiremSpheres® muestran que la comunidad científica está desarrollando actualmente nuevos enfoques en el empleo de microesferas como portadores de radionúclidos. Sin embargo, es importante mencionar que la implementación de las microesferas está estrictamente limitada al procedimiento de radioembolización, que depende en gran medida del suministro de sangre peculiar<sup>i</sup> que ofrece el hígado a los distintos tumores que asientan en él y, por lo tanto, no puede usarse para el tratamiento de otras enfermedades oncológicas<sup>26</sup>.

Mejoras como la visualización de las microesferas, lo que permite una estimación más precisa de la dosis de radiación administrada, o modificaciones en la composición de las microesferas para asegurar la degradación y posterior excreción, hacen que previsiblemente QuiremSpheres® siga adentrándose en el mercado sanitario a pesar de que hay, por ejemplo, elementos propios de la técnica SIRT que difícilmente van a poder solventarse, por las características individuales de cada paciente, como es el caso de la ubicación precisa del catéter con el que se liberan las microesferas, tanto para la dosis exploratoria como para la liberación posterior de la dosis de tratamiento.

En los programas de Congresos de Sociedades científicas también se ha visto la presentación de QuiremSpheres® lo que puede generar una demanda de los propios profesionales sanitarios.

---

i. A diferencia de otros órganos, en los que la irrigación del parénquima es fundamentalmente arterial, el parénquima hepático recibe la mayor parte de su flujo sanguíneo a través de la vena porta. De esta forma, el hepatocito puede realizar sus funciones propias. La contribución de la arteria hepática en la irrigación del hepatocito es inferior a la contribución de los sistemas arteriales en otros órganos. Por otra parte, los tumores hepáticos primarios como el hepatocarcinoma y las metástasis hepáticas se irrigan preferentemente a través de la arteria hepática. Como consecuencia de esta vascularización propia del hígado, al acceder al hígado intraarterialmente, una mayor proporción de microesferas quedan alojadas en la microvasculatura tumoral, ejerciendo su efecto en el tejido tumoral y limitando los daños en el tejido sano, a diferencia de lo que sucedería en otros órganos con total dependencia parenquimatosa de la irrigación arterial.

MEDIO	URL
Revista intervencionismo	<a href="http://revistaintervencionismo.com/wp-content/uploads/2017/02_supl/2017_suplemento_Intervencionismo-SESIONES_COMPLEMENTARIAS.pdf">http://revistaintervencionismo.com/wp-content/uploads/2017/02_supl/2017_suplemento_Intervencionismo-SESIONES_COMPLEMENTARIAS.pdf</a>
37 Congreso de la S. E. de Medicina Nuclear e Imagen Molecular	<a href="https://docplayer.es/86674612-Semnim-congreso-sociedad-espanola-de-medicina-nuclear-e-imagen-molecular.html">https://docplayer.es/86674612-Semnim-congreso-sociedad-espanola-de-medicina-nuclear-e-imagen-molecular.html</a>

# Recomendaciones e investigación en curso

## Investigación en curso

En la tabla 9 se muestran los registros de estudios en desarrollo o que han finalizado la inclusión del último paciente y de los que no se ha identificado la publicación de resultados.

**Tabla 9. Información sobre estudios clínicos con  $^{166}\text{Ho}$  y microesferas de PALL**

ESTUDIO	IDENTIFICADOR	FINALIZACIÓN*	DISEÑO	OBJETIVO	n
Radboud-University <sup>50</sup>	NCT04269499	10/05/2021	Experimental sin grupo control.	Terapia	6
UMC Utrecht <sup>51</sup>	NCT03379844	01/08/2021	Experimental sin grupo control.	Terapia	30
Leiden University <sup>52</sup>	NCT03437382	17/03/2021	Experimental sin grupo control.	Terapia	20
Radboud-University <sup>53</sup>	NCT05183776	01/10/2022	Experimental sin grupo control.	Terapia	6
UMC Utrecht <sup>54</sup>	NCT05114148	01/11/2025	Experimental sin grupo control.	Terapia	30
Terumo Europe <sup>55</sup>	NCT03563274	31/07/2020	Observacional prospectivo	Registro	20
Terumo Europe <sup>56</sup>	NCT05111795	15/03/2022	Observacional retrospectivo	Registro	125
UMC Utrecht <sup>57</sup>	NCT05092880	01/10/2028	Experimental con grupo control.	Terapia	220
UMC Utrecht <sup>58</sup>	Trial NL8902	22/09/2024	Experimental sin grupo control.	Terapia	24
Universitätsklinikum Magdeburg <sup>59</sup>	DRKS00014139	-	Experimental con grupo control.	Terapia	100

n: número de pacientes.

\*: Fecha en la que el último participante en un estudio clínico fue examinado o recibió una intervención/tratamiento para recopilar los datos finales de las medidas de resultado primarias, secundarias y los eventos adversos.

# Guías y directrices

**Tabla 10. Recomendaciones ofrecidas por las guías de práctica clínica (GPC) e informes**

GUÍA	RECOMENDACIÓN	FUERZA / DIRECCIÓN
Reig et al. 2021 <sup>19</sup>	La TACE es el tratamiento de elección en pacientes asintomáticos, con función hepática conservada, que presentan un CHC multinodular sin invasión vascular ni extrahepática.	Fuerte / A favor.
	La TARE presenta eficacia en términos de respuesta radiológica y adecuado perfil de seguridad, pero no ha sido capaz de demostrar un incremento significativo en términos de supervivencia en el CHC avanzado.	No aplica*.
	Se recomienda su evaluación en el contexto de ensayos clínicos.	Fuerte / A favor.
NICE 2021 <sup>3</sup>	Las SIRT QuiremSpheres no se recomiendan para el tratamiento de CHC avanzado no resecable en adultos.	
NICE 2020 <sup>4</sup>	<p>La evidencia sobre la seguridad de SIRT para metástasis colorrectales irremovibles en el hígado muestra que puede haber complicaciones graves, pero son bien reconocidas y poco frecuentes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En las personas que no pueden tolerar la quimioterapia o que tienen metástasis hepáticas que son refractarias a la quimioterapia, existen pruebas de eficacia, pero son limitadas, en particular para resultados importantes como la calidad de vida. Por lo tanto, en estas personas, este procedimiento solo debe usarse en situaciones especiales (gobierno clínico, consentimiento, auditoría) o la investigación.</li> <li>En las personas que pueden recibir quimioterapia, la evidencia sobre la supervivencia general y la calidad de vida es de calidad inadecuada. Por lo tanto, en estas personas, este procedimiento solo debe ser utilizado en el contexto de la investigación.</li> </ul> <p>Los médicos que deseen realizar SIRT (en el Reino Unido) para metástasis hepáticas colorrectales irremovibles, en personas que no pueden recibir quimioterapia o que tienen metástasis hepáticas refractarias a la quimioterapia, deben:</p> <p>Informar a los líderes de gobierno clínico en sus fideicomisos del National Health Service.</p> <p>Ofrecer a los pacientes información clara por escrito para apoyar la toma de decisiones compartida, incluida la información de NICE para el público.</p> <p>Asegurarse que los pacientes entiendan la seguridad y la eficacia del procedimiento, así como resolver cualquier duda al respecto.</p> <p>Auditar y revisar los resultados clínicos de todos los pacientes que se someten al procedimiento. Los médicos deben registrar los detalles de todos los pacientes que reciben SIRT para metástasis colorrectales irremovibles en el hígado en un registro adecuado.</p>	No aplica.

GUÍA	RECOMENDACIÓN	FUERZA / DIRECCIÓN
NICE 2020 <sup>4</sup>	La selección de pacientes debe ser realizada por un equipo multidisciplinar de especialistas en cáncer hepatobiliar que pueda ofrecer la gama completa de opciones de tratamiento para esta afección.	No aplica.
	Este procedimiento solo debe ser realizado por médicos con capacitación específica en SIRT, incluidas técnicas para minimizar el riesgo de daño al tejido circundante.	
	La investigación adicional debe informar los detalles de la selección de pacientes, si el tumor colorrectal primario se originó en el lado izquierdo o derecho del colon, la enfermedad extrahepática y el volumen del tumor en el hígado. Los resultados deben incluir supervivencia y calidad de vida.	

\*: Los autores la describen como una recomendación, pero no está redactada en esos términos.



# Puntos clave

Actualmente, en personas con neoplasias hepáticas (primarias o metastásicas) que no son candidatas a un tratamiento quirúrgico, el tratamiento tiene, por lo general, un carácter paliativo.

En personas que se encuentran en la situación anterior y con carcinoma hepatocelular, se contempla el uso de técnicas de terapias transarteriales convencionales como la quimioembolización transarterial o la embolización transarterial en la enfermedad en etapa intermedia y las opciones de quimioterapia o la terapia sistémica con sorafenib, lenvatinib o regorafenib cuando la enfermedad se encuentra en etapa avanzada.

Si se trata de metástasis hepáticas irresecables, actualmente se emplean técnicas de ablación térmica, quimioterapia, terapias transarteriales concesionales o radioterapia de haz externo.

En este contexto, en el que el paciente presenta lesiones irresecables en hígado, se sigue investigando en el uso de técnicas de tratamiento por radiación interna selectiva, especialmente con el uso de microesferas de poli-ácido L-láctico llenas de  $^{166}\text{Ho}$ , por su vida media más corta que otras alternativas con  $^{90}\text{Y}$ , por sus características paramagnéticas que permiten su posterior visualización mediante resonancia magnética y su alta densidad, que facilita su identificación mediante tomografía computarizada.

Las microesferas de poli-ácido L-láctico llenas de  $^{166}\text{Ho}$ , a diferencia de otras microesferas elaboradas con materiales de resinas o vidrio, se hidrolizan y degradan, desapareciendo del tejido hepático. Esto puede facilitar la administración, en caso de ser necesario, de sucesivos tratamientos.

El uso de QuiremSpheres® requiere de la realización de pruebas exploratorias previas. Esto permite conocer la anatomía hepática del paciente y determinar el posible riesgo de deposición extrahepática de microesferas cargadas con  $^{166}\text{Ho}$  capaces de dañar tejido extrahepático sano.

QuiremSpheres® se presenta como una alternativa a otras opciones terapéuticas, pero se debe tener en cuenta que su uso presenta una limitada reproducibilidad por razones técnicas, características anatómicas de los pacientes y las habilidades de los equipos, tanto en la realización de la propia técnica como en la interpretación de las imágenes obtenidas.

Las pruebas científicas disponibles sobre el uso de QuiremSpheres® se sustentan en estudios retrospectivos, no controlados, en análisis exploratorios de datos, o en ensayos clínicos en fase I.

La combinación de QuiremSpheres® y QuiremScout® no evita que algunos pacientes puedan recibir depósitos extrahepáticos de QuiremSpheres® con dosis absorbidas para tejidos sanos superiores al umbral de seguridad establecido.

Los pacientes clasificados como respondedores a la radioterapia y embolización de las lesiones hepáticas mediante QuiremSpheres® presentan mejores medianas de supervivencia.

La toxicidad grave inducida por QuiremSpheres® puede afectar a 1 de cada 4 pacientes.

Los dos puntos anteriores ponen de manifiesto la necesidad de seguir investigando para tratar de identificar aquellos pacientes que podrían obtener un mayor beneficio del uso de esta tecnología.

No se han identificado estudios que hagan una evaluación económica de QuiremSpheres® y, las asunciones de equivalencia entre QuiremSpheres® y otras microesferas, hechas por algunos autores, no se han considerado aceptables por diferir, entre sí, en sus propiedades físico-químicas y actividad biológica.

Aunque la producción de  $^{166}\text{Ho}$  genera cantidades relativamente pequeñas de  $^{166\text{m}}\text{Ho}$  que pueden considerarse insignificantes para los pacientes y como desechos, no debe obviarse que se trata de un residuo con una vida media de 1200 años.

# Bibliografía

1. España. Real Decreto 783/2001, de 6 de julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes. *Boletín Oficial del Estado*, 26 de julio de 2001, núm: 178, pp. 27284-27393.
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-14. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30010-2).
3. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA688] [Internet]. 2021 [Última actualización 31/03/2021] [citado 14/01/2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta688>.
4. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapy for unresectable colorectal metastases in the liver. Interventional procedures guidance [IPG672] [Internet]. 2020 [Última actualización 04/03/2020] [citado 14/01/2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg672>.
5. Picaporte-Fuentes P, Baquedano-Rodríguez J, Fernández-Bueno F, Gutiérrez-Ortega C, Sánchez-Vélez A. Metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: situación en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” entre los años 2012 y 2017. *Sanid mil*. 2019;75(2):80-6. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712019000100004>.
6. O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology*. 2016;280(2):576-84. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016142043>.
7. Klaassen NJM, Arntz MJ, Gil Arranja A, Roosen J, Nijsen JFW. The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: a narrative review. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019;4(1):19. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0066-3>.
8. Pasciak AS, McKinney JM, Bradley YC, Editors. *Handbook of Radioembolization. Physics, Biology, Nuclear Medicine, and Imaging*. CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC. 2017.
9. Terumo-Europe. Contact [Internet]. 2022 [citado 13/01/2022]. Disponible en: <https://www.terumo-europe.com/en-emea/contact>.

10. ICT-Netherlands. Smarter Solutions [Internet]. 2021 [citado 18/01/2022]. Disponible en: <https://ict.eu/case/q-suite-enabling-dosimetry-after-sirt-with-quiremspheres/>.
11. Terumo-International-Systems. QuiremSpheres®. Microspheres [Internet]. 2021 [citado 18/01/2022]. Disponible en: <https://www.terumo-europe.com/en-emea/products/quiremspheres%C2%AE-microspheres>.
12. Pérez-Doñate A, Pérez-Jiménez F, Romero-Otero M, Pérez-Doñate V, Castillo-Garit JA. Microesferas de ácido poliláctico marcadas con <sup>166</sup>Ho. Una alternativa frente a las de <sup>90</sup>Y en el tratamiento del carcinoma hepático mediante radioembolización. Nereis. 2021;13:52-72. [https://doi.org/10.46583/nereis\\_2021.13.785](https://doi.org/10.46583/nereis_2021.13.785).
13. Reinders MTM, Smits MLJ, van Roekel C, Braat A. Holmium-166 Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies. Semin Nucl Med. 2019;49(3):237-43. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.01.008>.
14. d'Abadie P, Hesse M, Louppe A, Lhommel R, Walrand S, Jamar F. Microspheres Used in Liver Radioembolization: From Conception to Clinical Effects. Molecules. 2021;26(13). <https://doi.org/10.3390/molecules26133966>.
15. Quirem, Terumo. QuiremScout® [Internet]. 2021 [citado 13/01/2022]. Disponible en: <https://www.quirem.com/quiremscout/>.
16. Quirem, Terumo. Home [Internet]. 2021 [citado 13/02/2022]. Disponible en: <https://www.quirem.com/#>.
17. Latournerie M, Guillygomarc'h A, Bardou-Jacquet E, Brissot P, Raoul JL. Metástasis hepáticas. EMC - Tratado de Medicina. 2012;16(2):1-8. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(12\)61921-7](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(12)61921-7).
18. Kwan J, Pua U. Review of Intra-Arterial Therapies for Colorectal Cancer Liver Metastasis. Cancers (Basel). 2021;13(6). <https://doi.org/10.3390/cancers13061371>.
19. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. Med Clin (Barc). 2021;156(9):463.e1-e30. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>.
20. CIMA, AEMPS. Centro de Información online de Medicamentos Autorizados. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanita-

- rios. Sorafenib. Ficha Técnica. [Internet]. Madrid 2019 [citado 21/01/2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochml/ft/84240/FT\\_84240.html](https://cima.aemps.es/cima/dochml/ft/84240/FT_84240.html).
21. CIMA, AEMPS. Centro de Información online de Medicamentos Autorizados. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Lenvatinib. Ficha Técnica. [Internet]. Madrid 2020 [citado 25/01/2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochml/ft/1161128002/FT\\_1161128002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochml/ft/1161128002/FT_1161128002.html).
22. CIMA, AEMPS. Centro de Información online de Medicamentos Autorizados. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Regorafenib. Ficha Técnica. [Internet]. Madrid 2018 [citado 25/01/2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochml/ft/113858002/FT\\_113858002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochml/ft/113858002/FT_113858002.html).
23. Wade R, Sharif-Hurst S, Harden M, Walton M, Claxton L, Hodgson R, et al. Methods for selecting the best evidence to inform a NICE technology appraisal on selective internal radiation therapies for hepatocellular carcinoma. *Syst Rev*. 2020;9(1):184. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01447-x>.
24. Walton M, Wade R, Claxton L, Sharif-Hurst S, Harden M, Patel J, et al. Selective internal radiation therapies for unresectable early-, intermediate- or advanced-stage hepatocellular carcinoma: systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020;24(48):1-264. <https://doi.org/10.3310/hta24480>.
25. van Roekel C, Harlianto NI, Braat A, Prince JF, van den Hoven AF, Bruijnen RCG, et al. Evaluation of the Safety and Feasibility of Same-Day Holmium-166 -Radioembolization Simulation and Treatment of Hepatic Metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(10):1593-9. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.01.032>.
26. Peltek OO, Muslimov AR, Zyuzin MV, Timin AS. Current outlook on radionuclide delivery systems: from design consideration to translation into clinics. *J Nanobiotechnology*. 2019;17(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0524-9>.
27. Filippi L, Braat AJ. Theranostics in primary and secondary liver tumors: the need for a personalized approach. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021. <https://doi.org/10.23736/s1824-4785.21.03407-5>.
28. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Proyectos. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España [Internet]. 2021 [citado

- 27/02/2022]. Disponible en: <https://redecan.org/es/proyectos/3/estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana-2021>.
29. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Proyectos. La prevalencia del cáncer en España a 31-12-2020 [Internet]. 2021 [citado 27-01-2022]. Disponible en: <https://redecan.org/es/proyectos/10/la-prevalencia-del-cancer-en-espana-a-31-12-2020>.
  30. Hollecze B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EUROCARE-5 study. Eur J Cancer. 2015;51(15):2158-68. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.024>.
  31. Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, Lemmens V, Molina E, Pierannunzio D, et al. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCARE-5. Eur J Cancer. 2015;51(15):2169-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.034>.
  32. Quirem, Terumo. QuiremSpheres® [Internet]. 2021 [citado 27/01/2022]. Disponible en: <https://www.quirem.com/quiremspheres/>.
  33. Bargellini I, Boni G, Traino AC, Bozzi E, Lorenzoni G, Bianchi F, et al. Management of Liver Tumors during the COVID-19 Pandemic: The Added Value of Selective Internal Radiation Therapy (SIRT). J Clin Med. 2021;10(19). <https://doi.org/10.3390/jcm10194315>.
  34. Bakker RC, de Roos R, Ververs FFT, Lam M, van der Lee MK, Zonnenberg BA, et al. Blood and urine analyses after radioembolization of liver malignancies with [(166)Ho]Ho-acetylacetone-poly(l-lactic acid) microspheres. Nucl Med Biol. 2019;71:11-8. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2019.03.001>.
  35. Braat A, Bruijnen RCG, van Rooij R, Braat M, Wessels FJ, van Leeuwaarde RS, et al. Additional holmium-166 radioembolisation after lutetium-177-dotatate in patients with neuroendocrine tumour liver metastases (HEPAR PLus): a single-centre, single-arm, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(4):561-70. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30027-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30027-9).
  36. Smits ML, Nijssen JF, van den Bosch MA, Lam MG, Vente MA, Huijbregts JE, et al. Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with liver metastases: design of the phase I HEPAR trial. J Exp Clin Cancer Res. 2010;29(1):70. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-70>.

37. Smits ML, Nijsen JF, van den Bosch MA, Lam MG, Vente MA, Mali WP, et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1025-34. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70334-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70334-0).
38. Smits MLJ, Dassen MG, Prince JF, Braat A, Beijst C, Bruijnen RCG, et al. The superior predictive value of (166)Ho-scout compared with (99m)Tc-macroaggregated albumin prior to (166)Ho-microspheres radioembolization in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(4):798-806. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04460-y>.
39. van Roekel C, Smits MLJ, Prince JF, Bruijnen RCG, van den Bosch M, Lam M. Quality of life in patients with liver tumors treated with holmium-166 radioembolization. *Clin Exp Metastasis.* 2020;37(1):95-105. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-10006-1>.
40. Bastiaannet R, van Roekel C, Smits MLJ, Elias SG, van Amsterdam WAC, Doan D, et al. First Evidence for a Dose-Response Relationship in Patients Treated with (166)Ho Radioembolization: A Prospective Study. *J Nucl Med.* 2020;61(4):608-12. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.232751>.
41. Prince JF, van den Bosch M, Nijsen JFW, Smits MLJ, van den Hoven AF, Nikolakopoulos S, et al. Efficacy of Radioembolization with (166) Ho-Microspheres in Salvage Patients with Liver Metastases: A Phase 2 Study. *J Nucl Med.* 2018;59(4):582-8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.197194>.
42. van Roekel C, Bastiaannet R, Smits MLJ, Bruijnen RC, Braat A, de Jong H, et al. Dose-Effect Relationships of (166)Ho Radioembolization in Colorectal Cancer. *J Nucl Med.* 2021;62(2):272-9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.243832>.
43. Vente MA, Nijsen JF, de Roos R, van Steenbergen MJ, Kaaijk CN, Koster-Ammerlaan MJ, et al. Neutron activation of holmium poly(L-lactic acid) microspheres for hepatic arterial radio-embolization: a validation study. *Biomed Microdevices.* 2009;11(4):763-72. <https://doi.org/10.1007/s10544-009-9291-y>.
44. Prince JF, van Rooij R, Bol GH, de Jong HW, van den Bosch MA, Lam MG. Safety of a Scout Dose Preceding Hepatic Radioembolization with 166Ho Microspheres. *J Nucl Med.* 2015;56(6):817-23. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.155564>.

45. Radosa CG, Radosa JC, Grosche-Schlee S, Zöphel K, Plodeck V, Kühn JP, et al. Holmium-166 Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: Feasibility and Safety of a New Treatment Option in Clinical Practice. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(3):405-12. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-2133-7>.
46. Roosen J, Klaassen NJM, Westlund Gotby LEL, Overduin CG, Verheij M, Konijnenberg MW, et al. To 1000 Gy and back again: a systematic review on dose-response evaluation in selective internal radiation therapy for primary and secondary liver cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(12):3776-90. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05340-0>.
47. Westcott MA. Transarterial Radioembolization: Patient Selection and Microsphere Characteristics. *Digestive Disease Interventions.* 2021;5(2):79-89. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726388>.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283-93. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
49. España. Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación y optimización del uso de radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. *Boletín Oficial del Estado*, 31 de octubre de 2019, núm: 262, pp. 120840-120856.
50. Radboud-University, Quirem-Medical BV. Real-time Imaging of Holmium Radioembolization: a Feasibility Study [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2019. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04269499>
51. University-Medical-Center-Utrecht, Dutch-Cancer-Society, Erasmus-Medical-Center, Quirem-Medical BV. HEPAR Primary: Holmium-166-radioembolization in Hepatocellular Carcinoma Patients [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2017. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379844>
52. Leiden-University-Medical-Center. ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Health Holland, Quirem Medical B.V., Medtronic, Maag Lever Darm Stichting. Holmium Radioembolization as Adjuvant Treatment to RFA for Early Stage HCC: Dose Finding Study [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2018. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03437382>
53. Radboud-University, Terumo-Medical-Corporation. Clinical Validation of a Fractional Administration Device for Holmium-166 SIRT

- [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2022. Disponible en: <https://Clinical-Trials.gov/show/NCT05183776>
54. University-Medical-Center-Utrecht, Erasmus-Medical-Center, Terumo-Corporation. Individualized Dosimetry for Holmium-166-radioembolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2021. Disponible en: <https://Clinical-Trials.gov/show/NCT05114148>
  55. Terumo-Europe NV. QuiremSpheres Observational Study [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2018. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563274>
  56. Terumo-Europe NV. Holmium-166 Retrospective Collection of Real-World Data [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2021. Disponible en: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111795>
  57. University-Medical-Center-Utrecht. Radioembolization in Elderly/Fragile Patients With mCRC [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05092880>
  58. University-Medical-Center-Utrecht. The RALLY study: dose finding study for radiation lobectomy using holmium-166 microspheres to improve resectability in patients with HCC [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2020. Disponible en: <https://trialregister.nl/trial/8902>
  59. Universitätsklinikum-Magdeburg. Safety and Efficacy of Ho-166-Radioembolisation by SPECT- and MR-Image guidance optimized substrate application - a comparative Study to Y-90-Radioembolisation [Internet], [Citado 2/02/2022]. 2018. Disponible en: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014139>
  60. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
  61. Hosseini SH, Enferadi M, Sadeghi M. Dosimetric aspects of 166Ho brachytherapy biodegradable glass seed. Appl Radiat Isot. 2013;73:109-15. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.12.002>.
  62. Li R, Li D, Jia G, Li X, Sun G, Zuo C. Diagnostic Performance of Theranostic Radionuclides Used in Transarterial Radioembolization for Liver Cancer. Front Oncol. 2020;10:551622. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.551622>.

63. Lyra ME, Andreou M, Georgantzoglou A, Kordolaimi S, Lagopati N, Ploussi A, et al. Radionuclides used in nuclear medicine therapy - from production to dosimetry. Current Medical Imaging Reviews. 2013;9(1):51-75. <https://doi.org/10.2174/1573405611309010008>.
64. Pérez-López A, Martín-Sabroso C, Torres-Suárez AI, Aparicio-Blanco J. Timeline of translational formulation technologies for cancer therapy: Successes, failures, and lessons learned therefrom. Pharmaceuticals. 2020;12(11):1-34. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111028>.
65. Subramanian S, Vimalnath KV, Dash A. Preparation and preliminary in vivo evaluation of (166) Ho-labeled microspheres for possible use in radioembolic therapy of liver cancer. J Labelled Comp Radiopharm. 2018;61(6):509-14. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3616>.
66. van Nierop BJ, Prince JF, van Rooij R, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH, de Jong HWAM. Accuracy of SPECT/CT-based lung dose calculation for Holmium-166 hepatic radioembolization before OSEM convergence. Medical Physics. 2018;45(8):3871-9. <https://doi.org/10.1002/mp.13024>.
67. van Roekel C, van den Hoven AF, Bastiaannet R, Bruijnen RCG, Braat A, de Keizer B, et al. Use of an anti-reflux catheter to improve tumor targeting for holmium-166 radioembolization-a prospective, within-patient randomized study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48(5):1658-68. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05079-0>.
68. Walrand S, Hesse M, D'abadie P, Jamar F. Hepatic arterial buffer response in liver radioembolization and potential use for improved cancer therapy. Cancers. 2021;13(7). <https://doi.org/10.3390/cancers13071537>.

# Anexos

## Anexo 1. Criterios de elección y contraindicaciones del tratamiento por radiación interna selectiva

El tratamiento con radioembolización debe considerarse relativamente agresivo, y debe ser técnicamente factible y clínicamente tolerable<sup>8</sup>.

### Criterios de elección y contraindicaciones del tratamiento por radiación interna selectiva

CRITERIOS DE ELECCIÓN	CONTRAINDICACIONES	
	RELATIVAS	ABSOLUTAS
Buena condición clínica del paciente		WHO/ECOG PS > 2 <sup>a</sup>
Esperanza de vida ≥ 3 meses		Esperanza de vida < 3 meses
Funciones vitales adecuadas	Alteraciones de laboratorio leves	Alteraciones de laboratorio graves (que indiquen fallo renal, hepático o médula ósea)
Vascularización de la vena porta hepática adecuada	Trombosis de la vena portab <sup>b</sup>	
Reserva funcional hepática adecuada	Hígado cirrótico (puntuación Child-Pugh > B7, bilirrubina total > 2,0 mg/dL (34,2 µmol/dL))	Fallo hepático no compensado
Carga tumoral hepática < 70%		Carga tumoral hepática ≥ 70%
Sistema biliar adecuado	Stent biliar o esfinterotomía previa, coledocoyeyunostomía o hepaticoyeyunostomía <sup>c</sup>	Colangitis activa
Acceso arterial adecuado	Eje celíaco y arteria mesentérica superior ocluidos	Red arterial intrahepática ocluida
Procedimiento angiográfico preparatorio exitoso		Deposición de microesferas gastrointestinales no corregible; dosis pulmonar esperada >30 Gy (o 50 Gy acumulada)

CRITERIOS DE ELECCIÓN	CONTRAINDICACIONES	
	RELATIVAS	ABSOLUTAS
Intervalo desde la última dosis de terapia sistémica $\geq 4$ semanas	Intervalo desde la última dosis de terapia sistémica $< 4$ semanas	Uso activo de agentes antiangiogénicos (bevacizumab, afiblertcept)

Gy: Gray. WHO/ECOG PS, World Health Organization/Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score.

- a. Se corresponde con una puntuación de Karnofsky <50.
- b. Sin contraindicaciones en carcinoma hepatocelular (CHC).
- c. Puede necesitar de profilaxis antibiótica para evitar la aparición de abscesos hepáticos.

Fuente: Pasciak et al. 2017<sup>8</sup>.

## Anexo 2. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

Pregunta de investigación:	¿Es seguro, eficaz el empleo de la terapia de radiación interna selectiva (SIRT) con radionúclido de holmio 166 en el tratamiento de tumores hepáticos no resecables?
Objetivos específicos:	Analizar la eficacia y seguridad del empleo de la plataforma Holmium en el manejo de pacientes con neoplasias hepáticas irresecables.
Búsqueda bibliográfica:	<p><b>Fecha de búsqueda:</b> enero de 2022. Complementado con sistema de alertas hasta su publicación.</p> <p><b>Bases de datos generales:</b> Pubmed, Embase, CRD databases, The Cochrane Library, HTA (INAHTA).</p> <p><b>Bases de datos de ensayos clínicos en desarrollo:</b> ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform (WHO).</p> <p><b>Otras fuentes:</b> TESEO.</p> <p><b>Palabras clave utilizadas:</b> Carcinoma, Hepatocellular, “liver cell carcinoma” “hepatic carcinoma”, liver, metastases, colorectal, Holmium, QuiremSphere*, QuiremScout*.</p> <p>También se realizó búsqueda en potenciales fuentes de literatura gris, específicamente en desarrolladores de la tecnología.</p> <p>Para citar textos legislativos, se ha recurrido al documento que ofrece la Biblioteca de la Universidad de Alcalá (Madrid) y que sigue las normas: UNE 50-104-94 - ISO 690:1987</p>
Criterios de inclusión:	<p><b>Población:</b> personas con diagnóstico de CHC o M<sub>1</sub>H-CCR no resecables. Si las muestras de pacientes en los estudios presentan pacientes con otros tipos de tumores, dichos estudios fueron seleccionados si la participación de pacientes con CHC o M<sub>1</sub>H-CCR no resecables era del 40% o superior.</p> <p><b>Intervención:</b> QuiremSpheres® con o sin empleo previo de QuiremScout®.</p> <p><b>Resultados:</b> Toxicidad, calidad de vida, supervivencia global.</p> <p><b>Diseño de estudio y tipo de publicación:</b> Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, estudios experimentales y quasi-experimentales, estudios observacionales con o sin grupo de comparación.</p> <p><b>Idioma:</b> inglés, francés, castellano.</p>

Criterios de exclusión:	Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación, medios ajenos a los sistemas sanitarios, estudios preclínicos. Dado que las revisiones sistemáticas identificadas contemplan un abanico de tecnologías SIRT disponibles en el mercado, se optó por emplear estas publicaciones como fuente para búsquedas inversas, motivo por el que también aparecen en el listado de publicaciones excluidas (ver anexo 6).
Extracción de datos:	Los datos relevantes de los estudios fueron extraídos de un modo uniforme en tablas de síntesis de la evidencia. Se recopiló información general como autoría, año de publicación, e información específica como objetivos del estudio, características de la intervención y desenlaces de interés.  La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa en las tablas de evidencia recogidas en el anexo 4, basadas en las fichas de lectura crítica, Plataforma Web 3.0 <sup>60</sup> .
Valoración de la calidad de la evidencia:	Para la valoración de la calidad de la evidencia recuperada y su riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta de lectura crítica Plataforma Web 3.0 <sup>60</sup> que permite la evaluación de dicha calidad para cada diseño de estudio específico.

## Anexo 3. Estrategias de búsqueda

Bases de datos generales:

Medline / Pubmed

#1 “Carcinoma, Hepatocellular”[Mesh] OR (hepatocellular[tiab] carcinoma[tiab]) OR (hepatocellular[tiab] carcinomas[tiab]) OR (liver[tiab] cell[tiab] carcinoma[tiab]) OR (liver[tiab] cell[tiab] carcinomas[tiab]) OR (hepatic[tiab] carcinoma[tiab]) OR (hepatic[tiab] carcinomas[tiab]) OR (hepatic[tiab] cell[tiab] carcinoma[tiab]) OR (hepatic[tiab] cell[tiab] carcinomas[tiab]) OR hepatocarcinoma[tiab] OR hepatocarcinomas[tiab] OR hepatoma[tiab] OR hepatomas[tiab] OR (liver[tiab] carcinoma[tiab]) OR (liver[tiab] carcinomas[tiab]) OR (unresectable[tiab] colorectal[tiab] metastases[tiab] liver[tiab])

#2 “Holmium”[Mesh] OR “Holmium-166” [Supplementary Concept] OR QuiremSphere\*[tiab] OR QuiremScout\*[tiab] OR holmium\*[tiab] OR (Holmium-166\*[tiab]) OR (Ho-166\*[tiab]) OR Ho166\*[tiab] OR (Ho 166\*[tiab]) OR (166-Ho\*[tiab]) OR 166Ho\*[tiab] OR (166 Ho\*[tiab])

#1 AND #2

Embase

#1 ‘liver cell carcinoma’/exp OR (hepatocellular NEXT/1 carcinoma):ab,ti,kw OR (hepatocellular NEXT/1 carcinomas):ab,ti,kw OR (liver NEXT/1 cell NEXT/1 carcinoma):ab,ti,kw OR (liver NEXT/1 cell NEXT/1 carcinomas):ab,ti,kw OR (hepatic NEXT/1 carcinoma):ab,ti,kw OR (hepatic NEXT/1 carcinomas):ab,ti,kw OR (hepatic NEXT/1 cell NEXT/1 carcinoma):ab,ti,kw OR (hepatic NEXT/1 cell NEXT/1 carcinomas):ab,ti,kw OR hepatocarcinoma:ab,ti,kw OR hepatocarcinomas:ab,ti,kw OR hepatoma:ab,ti,kw OR hepatomas:ab,ti,kw OR (liver NEXT/1 carcinoma):ab,ti,kw OR (liver NEXT/1 carcinomas):ab,ti,kw OR (unresectable NEXT/1 colorectal NEXT/1 metastases NEXT/1 liver):ab,ti,kw

#2 ‘holmium’/exp OR ‘holmium 166’/exp OR quiremsphere\*:ab,ti,kw OR quiremscout\*:ab,ti,kw OR holmium\*:ab,ti,kw OR (holmium:ab,ti,kw AND 166\*:ab,ti,kw) OR ho166\* OR (ho:ab,ti,kw AND 166\*:ab,ti,kw) OR 166ho\*:ab,ti,kw OR (166:ab,ti,kw AND ho\*:ab,ti,kw)

#1 AND #2

## The Cochrane Library

#1 ((hepatocellular carcinoma) OR (hepatocellular carcinomas) OR (liver cell carcinoma) OR (liver cell carcinomas) OR (hepatic carcinoma) OR (hepatic carcinomas) OR (hepatic cell carcinoma) OR (hepatic cell carcinomas) OR hepatocarcinoma OR hepatocarcinomas OR hepatoma OR hepatomas OR (liver carcinoma) OR (liver carcinomas) OR (unresectable colorectal metastases liver)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees

#3 #1 OR #2

#4 (QuiremSphere\* OR QuiremScout\* OR holmium\* OR (Holmium-166\*) OR (Ho-166\*) OR Ho166\* OR (Ho 166\*) OR 166Ho\* OR (166 Ho\*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 MeSH descriptor: [Holmium] explode all trees

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

## CRD

((hepatocellular carcinoma) OR (hepatocellular carcinomas) OR (liver cell carcinoma) OR (liver cell carcinomas) OR (hepatic carcinoma) OR (hepatic carcinomas) OR (hepatic cell carcinoma) OR (hepatic cell carcinomas) OR hepatocarcinoma OR hepatocarcinomas OR hepatoma OR hepatomas OR (liver carcinoma) OR (liver carcinomas) OR (unresectable colorectal metastases liver)) AND (QuiremSphere\* OR QuiremScout\* OR holmium\* OR Holmium-166\* OR Ho-166\* OR Ho166\* OR (Ho 166\*) OR 166-Ho\* OR 166Ho\* OR (166 Ho\*)) IN NHSEED

## HTA Database (INAHTA)

((hepatocellular carcinoma) OR (hepatocellular carcinomas) OR (liver cell carcinoma) OR (liver cell carcinomas) OR (hepatic carcinoma) OR (hepatic carcinomas) OR (hepatic cell carcinoma) OR (hepatic cell carcinomas) OR hepatocarcinoma OR hepatocarcinomas OR hepatoma OR hepatomas OR (liver carcinoma) OR (liver carcinomas) OR (unresectable colorectal metastases liver)) AND (QuiremSphere\* OR QuiremScout\* OR holmium\* OR (Holmium-166\*) OR (Ho-166\*) OR Ho166\* OR (Ho 166\*) OR 166Ho\* OR (166 Ho\*)) FROM 2012 TO 2022

Registros de ensayos clínicos:  
ClinicalTrials.gov

hepatocellular carcinoma OR hepatocellular carcinomas OR liver cell carcinoma OR liver cell carcinomas OR hepatic carcinoma OR hepatic carcinomas OR hepatic cell carcinoma OR hepatic cell carcinomas OR hepatocarcinoma OR hepatocarcinomas OR hepatoma OR hepatomas OR liver carcinoma OR liver carcinomas OR unresectable colorectal metastases liver | QuiremSpheres OR QuiremScout OR holmium OR Holmium-166 OR Ho-166 OR Ho166 OR Ho 166 OR 166-Ho OR 166Ho OR 166 Ho

International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

((hepatocellular carcinoma\*) OR (liver cell carcinoma\*) OR (hepatic carcinoma)) AND (QuiremSphere\* OR holmium\* OR Ho-166)

EU Clinical Trials Register

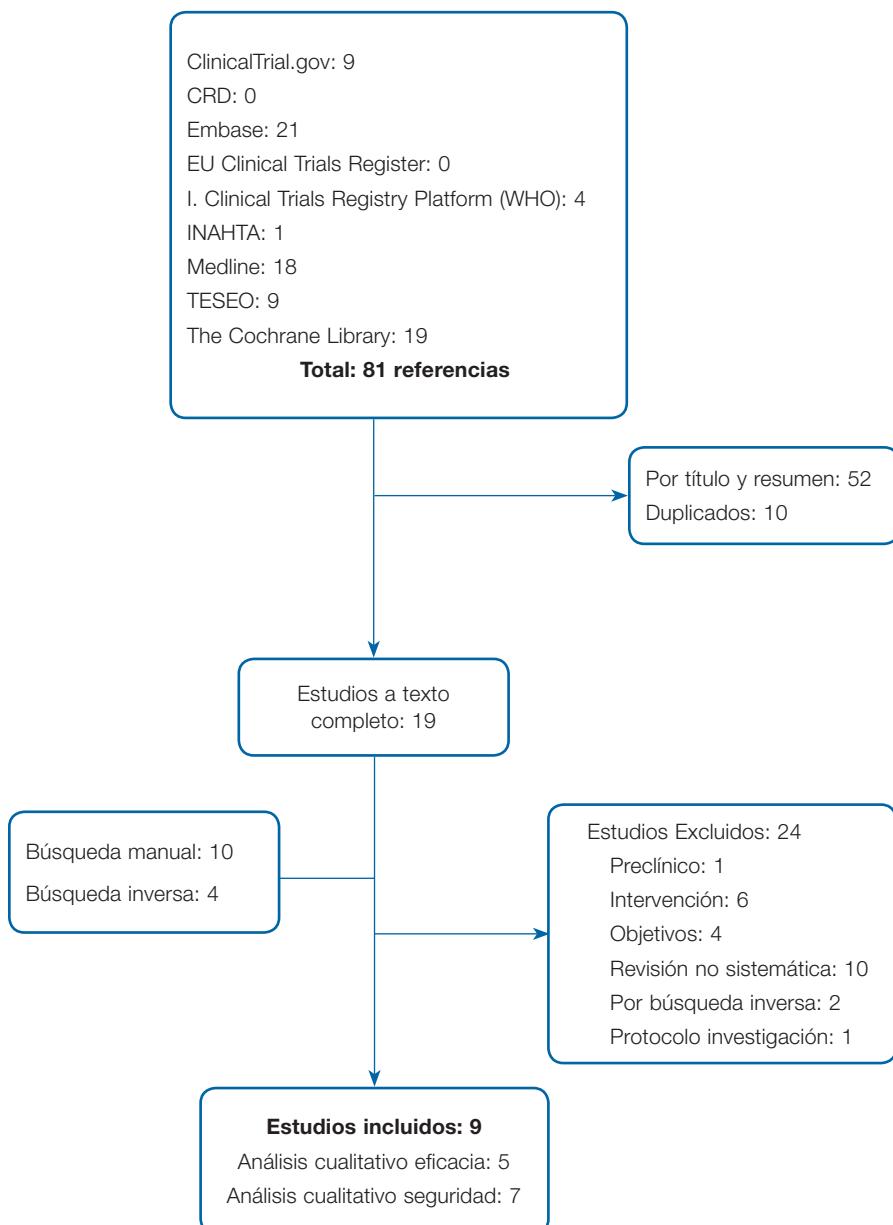
((hepatocellular carcinoma\*) OR (liver cell carcinoma\*) OR (hepatic carcinoma)) AND (QuiremSphere\* OR holmium\* OR Ho-166)

Otras fuentes:

TESEO

QuiremSpheres OR Holmio OR Selective internal radiation therapy OR Tratamiento por Radiación Interna Selectiva OR Radioembolization OR Radioembolización.

## Anexo 4. Diagrama de flujo. Identificación de estudios de eficacia y seguridad



## Anexo 5. Tablas de síntesis de la evidencia científica

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES																																									
<p>Bastiaannet et al. 2020<sup>40</sup> Análisis exploratorio.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> 2009 y 2015.</p> <p><b>Objetivos:</b> Investigar la relación dosis-respuesta absorbida y su asociación con la supervivencia global (SG) para la radioembolización con <sup>166</sup>Ho en pacientes con metástasis hepáticas.</p> <p><b>Efectividad-seguridad:</b> Respuesta metabólica del tumor: criterios PERCIST modificados.</p>	<p><b>Población:</b> 36 pacientes (98 tumores). Mediana de tumores por paciente (rango): 2 (1 a 9).</p> <p>Pacientes con M<sub>1</sub> hepáticas y cuyo tumor primario es variado. Mayoritariamente CCR.</p> <p>Pacientes de 2 ECAs (HEPAR I: NCT01031784 y HEPAR II: NCT01612325)</p> <p><b>Intervención:</b></p> <p>HEPAR I y II: toma de imágenes multimodales con 18F-FDG PET/TC y TC hepática multifásica durante el estudio. Realizada angiografía preparatoria antes del tratamiento, con embolización de vasos extrahepáticos (si necesario). Se administró dosis exploradora con <sup>99m</sup>Tc-MAA (150 MBq) para evaluar seguridad y distribución intrahepática de administraciones posteriores. Día de tratamiento: administración microesferas <sup>166</sup>Ho como dosis exploratoria (250 MBq) por la mañana y como dosis de tratamiento por la tarde, con adquisición de 166Ho SPECT/TC y MRI tras ambas inyecciones.</p> <p>HEPAR II: dosis absorbida de 60 Gy para el volumen tratado.</p> <p>HEPAR I: estudio de escalada de dosis con dosis absorbida entre 20 y 80 Gy.</p> <p>Tratamiento seguido (3 meses) por estudio con <sup>166</sup>Ho SPECT/CT y 18F-FDG PET/CT.</p> <p>Ninguno de los pacientes incluidos recibió terapias anticancerígenas concomitantes.</p>	<p><b>Resultados principales:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">CRITERIOS PERCIST Y DOSIS MEDIA* ABSORBIDA POR TUMOR</th> </tr> <tr> <th>RESPUESTA METABÓLICA</th> <th>TUMORES</th> <th>DOSIS MEDIA (IC95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rta completa (RC)</td> <td>32</td> <td>232 Gy (178 a 303)</td> </tr> <tr> <td>Rta parcial (RP)</td> <td>17</td> <td>168 Gy (122 a 232)</td> </tr> <tr> <td>Enf estable (EE)</td> <td>28</td> <td>147 Gy (113 a 191)</td> </tr> <tr> <td>Enf progresiva (EP)</td> <td>21</td> <td>117 Gy (87 a 159)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Diferencias estadísticamente significativas en dosis absorbidas (<math>p &lt; 0,05</math>) entre RC y EE, así como entre RC y EP. *: Media geométrica.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">CRITERIOS PERCIST (POR PACIENTE Y POR HÍGADO) Y DOSIS MEDIA* ABSORBIDA POR PACIENTE</th> </tr> <tr> <th>RESPUESTA METABÓLICA</th> <th>PACIENTES</th> <th>DOSIS MEDIA (IC95%)</th> <th>PACIENTE (HÍGADO)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rta completa (RC)</td> <td>2</td> <td rowspan="2">210 Gy (161 a 274)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Rta parcial (RP)</td> <td>11</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Enf estable (EE)</td> <td>14</td> <td>152 Gy (117 a 198)</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Enf progresiva (EP)</td> <td>9</td> <td>116 Gy (81 a 165)</td> <td>17**</td> </tr> </tbody> </table> <p>Diferencias estadísticamente significativas en dosis absorbidas (<math>p &lt; 0,05</math>) entre respondedores (RC y RP) y no respondedores (EE y EP). **: Media geométrica. **: 3 pacientes con nuevos tumores intrahepáticos, 2 con nuevos tumores extrahepáticos y 5 con nuevos tumores extra e intrahepáticos.</p> <p><b>Supervivencia:</b> Mediana SG: 13,5 meses (rango 2 a 31) Mediana SG respondedores: 19 m. (rango 8 a 31). Mediana SG no respondedores: 7,5 m. (rango, 2 a 27) Diferencias estadísticamente significativas. (log-rank, <math>p = 0,01</math>)</p> <p><b>Resultados secundarios:</b> Dosis mediana absorbida por <b>tumor</b>: 162,1 Gy (rango: 16,4 a 715,7 Gy). Dosis mediana absorbida por <b>tejido hepático sano</b>: 39,9 Gy (7,2 a 66,4 Gy).</p>	CRITERIOS PERCIST Y DOSIS MEDIA* ABSORBIDA POR TUMOR			RESPUESTA METABÓLICA	TUMORES	DOSIS MEDIA (IC95%)	Rta completa (RC)	32	232 Gy (178 a 303)	Rta parcial (RP)	17	168 Gy (122 a 232)	Enf estable (EE)	28	147 Gy (113 a 191)	Enf progresiva (EP)	21	117 Gy (87 a 159)	CRITERIOS PERCIST (POR PACIENTE Y POR HÍGADO) Y DOSIS MEDIA* ABSORBIDA POR PACIENTE				RESPUESTA METABÓLICA	PACIENTES	DOSIS MEDIA (IC95%)	PACIENTE (HÍGADO)	Rta completa (RC)	2	210 Gy (161 a 274)	2	Rta parcial (RP)	11	10	Enf estable (EE)	14	152 Gy (117 a 198)	7	Enf progresiva (EP)	9	116 Gy (81 a 165)	17**	<p>Se identifica una asociación entre la dosis absorbida por el tumor y la respuesta local. Además, una respuesta metabólica del paciente se asoció con un aumento significativo en la supervivencia general.</p> <p>La dosimetría personalizada tiene el potencial de mejorar el resultado de la radioembolización.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja.</p> <p><b>Comentarios:</b> Análisis exploratorio de datos.</p> <p>PERCIST modificados: RC: si ↓ del 100% en la glucólisis de todas las lesiones. RP: ↓ del 45%. PE: ↑ del 75% y una ↓ &lt; 45%. Estas categorías se agruparon: respuesta objetiva (RC y RP) y sin respuesta (PE y EE).</p>
CRITERIOS PERCIST Y DOSIS MEDIA* ABSORBIDA POR TUMOR																																												
RESPUESTA METABÓLICA	TUMORES	DOSIS MEDIA (IC95%)																																										
Rta completa (RC)	32	232 Gy (178 a 303)																																										
Rta parcial (RP)	17	168 Gy (122 a 232)																																										
Enf estable (EE)	28	147 Gy (113 a 191)																																										
Enf progresiva (EP)	21	117 Gy (87 a 159)																																										
CRITERIOS PERCIST (POR PACIENTE Y POR HÍGADO) Y DOSIS MEDIA* ABSORBIDA POR PACIENTE																																												
RESPUESTA METABÓLICA	PACIENTES	DOSIS MEDIA (IC95%)	PACIENTE (HÍGADO)																																									
Rta completa (RC)	2	210 Gy (161 a 274)	2																																									
Rta parcial (RP)	11		10																																									
Enf estable (EE)	14	152 Gy (117 a 198)	7																																									
Enf progresiva (EP)	9	116 Gy (81 a 165)	17**																																									

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Prince et al. 2018<sup>41</sup> Experimental sin grupo de comparación.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Holanda. 05/2021 a 03/2015</p> <p><b>Objetivos:</b> Investigar la eficacia de SIRT con <sup>166</sup>Ho.</p> <p><b>Efectividad-seguridad:</b> <i>Resultado 1º:</i> Respuesta de 2 lesiones diana en TC trifásicas de hígado 3 meses tras Tto. (evaluado con RECIST, v1.1) <i>Res. 2º:</i> Resp. tumoral general, tiempo hasta progresión de imágenes, supervivencia general, toxicidad, calidad de vida y cuantificación de microesferas en SPECT y MRI.</p>	<p><b>Población:</b> 56 pacientes. 49 con angiografía pre-tratamiento. 38 pacientes tratados.</p> <p><i>Criterios inclusión:</i> M<sub>1</sub> hepáticas refractarias a terapia sistémica y no elegibles para resección quirúrgica.</p> <p><i>Excluidos:</i> Previo a angiografía: 7 pacientes (3 x criterios exclusión de laboratorio, 2 progresión de enfermedad antes del tratamiento, 1 x claustrofobia, 1 no da consentimiento).</p> <p><b>Intervención:</b> <i>Preparatorio:</i> Angiografía con mediana 7 días (rango, 2-21 d) antes del Tto. Vasos extrahepáticos (arterias gastroduodenal, gástrica derecha o pancreática) embolizados con espiral si estaban distales o cerca de las posiciones de inyección. Arterias que alimentan el tumor (arterias frénicas o hepáticas segmentarias, como las de la arteria gástrica izquierda) embolizadas con espiral si necesario. Dosis exploradora <sup>99m</sup>Tc-MAA (150 MBq). Si &gt; 20 % de partículas desviadas a pulmones, Tto cancelado. <i>Día de tratamiento:</i> Administraron <sup>166</sup>Ho-scout (250 MBq, 60 mg, 0,04 mL, 3 millones de microesferas) y posteriormente dosis de tratamiento (0,54 g, 0,39 mL, 30 millones de microesferas) + imágenes SPECT/CT y MR tras ambas inyecciones. <i>Holmium Embolization Particles for Arterial Radiotherapy II (HEPAR II: NCT01612325)</i></p>	<p>Dosis mediana absorbida por hígado (rango): 51 Gy (26 a 69).</p> <p>Primer análisis intermedio superó límite de detección de eficacia (stop reclutamiento).</p> <p>38 pacientes: 1 no evaluable (sin contraste IV durante TC). 2 con enfermedad progresiva clínica antes de 3 meses. 1 paciente con enfermedad progresiva x desviación del protocolo.</p> <p><b>Resultados principales:</b> Lesiones diana: Control de enfermedad (a 3 meses) 73% (27/37) pacientes (IC95%: 57% a 85%). Pacientes con CCR: 45% (10/22) pacientes tienen control de enfermedad en imágenes TC (IC95%: 27 a 65)</p> <p><b>Resultados secundarios:</b> Control enfermedad en hígado: 49 % (18/37 p. (IC95%, 33% a 64%) Mediana tiempo hasta progresión en hígado: 3 m. (IC95%: 3 a 6 m.) Mediana supervivencia general: 14,5 m (IC95%: 8,6 a 22,8 m) Análisis superviv. general: 29 muertes (76 %) tras mediana seguimiento 13,3 m. (r: 2,5 a 39,3m) <i>Mediana de supervivencia general en pacientes con CCR:</i> Global: 13,4 m. (IC95%: 8,2 a 15,7 m) Con control lesiones (3 meses): 14,1 m. (IC95%: 8,2 a infinito). Con progresión lesiones (3 meses): 7,1 meses (IC95%: 3,3 a infinito) Toxicidad: 26% (10/38) pacs. con toxicidad grave (IC95%: 25 a 42). Eventos adversos frecuentes: molestias gastrointestinales, náuseas, dolor abdominal y fatiga. 2 exitus dentro de los 3 primeros meses. <i>Calidad de vida:</i> afectada 1<sup>a</sup> semana. Posteriormente volvió a valores iniciales. Mediana estado de salud global ↓ de 83 a 42 después de 1 semana y ↑ a 67 tras 6 semanas (rango intercuartílico: 67-83, 25-71 y 56-83, respectivamente). Escalas funcionales + afectadas: funcionamiento físico, rol y social. <i>Imagen:</i> Actividad administrada <sup>166</sup>Ho en pulmones: Mediana (rango) 0,02% (0 a 0,7). % Mediana de la derivación pulmonar tras dosis exploradora (<sup>166</sup>Ho): 0,01 % (0 a 0,3). Tras <sup>99m</sup>Tc-MAA derivación pulmonar mediana de dosis: 3,2 % (0,01 a 19,3).</p>	<p>SIRT con microesferas de <sup>166</sup>Ho indujo una respuesta tumoral con un perfil de toxicidad aceptable en pacientes de rescate con M<sub>1</sub> hepáticas.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja.</p> <p><b>Comentarios:</b> Estudio finalización prematura. Definen "<i>control de la enfermedad</i>": pacientes cuyas lesiones mostraron RC, RP o EE a los 3 m.de seguimiento tras la intervención. A los 12 meses, 36 pacientes muestran EP.</p>

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Prince et al. 2015<sup>44</sup> Observacional retrospectivo.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Holanda. Enero 2011 a marzo 2014.</p> <p><b>Objetivos:</b> Calcular la <i>dosis absorbida</i> teórica de deposición extrahepática a partir de una dosis exploradora de <math>^{166}\text{Ho}</math> mediante la evaluación de las deposiciones extrahepáticas de <math>^{99}\text{mTc-MAA}</math> tal como se observa en la práctica actual.</p>	<p><b>Población:</b> 33 pacientes presentan depósitos extrahepáticos de <math>^{99}\text{mTc-MAA}</math>. Se analizan 34 depósitos extrahepáticos.</p> <p><i>Criterios inclusión:</i> Pacientes que recibieron una inyección de <math>^{99}\text{mTc-MAA}</math> como parte del estudio de radioembolización.</p> <p><b>Intervención:</b> Angiografía previa al Tto + inyección de 150 MBq de <math>^{99}\text{mTc-MAA}</math>. Con angiografía, se realiza SPECT/CT. <b>Actividad extrahepática</b> estimada mediante <u>suma de todos los véxeles</u> dentro de una delimitación manual de la deposición.</p> <p>En el caso de la existencia de 2 depósitos extrahepáticos separados en un solo paciente, se evaluaron como 2 casos separados.</p> <p>Se usó un fantasma de imágenes (<i>imaging phantom</i>, NU2-2001 de la Asociación Nacional de Fabricantes Eléctricos) para determinar volumen de deposiciones en SPECT.</p> <p>Para la evaluación teórica del riesgo potencial de depósito extrahepático de microesferas de <math>^{166}\text{Ho}</math>, se supuso que el <math>^{99}\text{mTc-MAA}</math> se distribuía de manera idéntica a las microesferas de <math>^{166}\text{Ho}</math> con respecto a la cantidad y volumen de actividad extrahepática.</p>	<p><b>Resultados principales:</b></p> <p><b>Actividad infundida en depósitos extrahepáticos.</b> Mediana (rango): 1,3% (0,1 a 19,5%).</p> <p><b>Volumen de los depósitos extrahepáticos.</b> Mediana (rango): 6,8 mL (1,1 a 42 mL).</p> <p><b>Dosis teórica absorbida tras <math>^{166}\text{Ho}</math>:</b> Para 250 MBq, la dosis mediana absorbida es de 6,0 Gy (rango 0,9 a 374 Gy)</p> <p>2 paciente hubiese recibido dosis que podrían haber generado complicaciones. Dosis de 112 Gy y 374 Gy (esta última por una prolongada actividad extrahepática (19,5%) en un volumen de 2,1 mL. Ambos pacientes con M<sub>1</sub>H-CCR.</p> <p><b>NOTA:</b> el umbral de seguridad se plantea en los 49 Gy.</p>	<p>El potencial riesgo teórico de 1 dosis exploradora de 250 MBq de <math>^{166}\text{Ho}</math> ofreció una incidencia baja del 1,3 % (IC95%: 0,1% a 4,7%) de depósito extrahepático potencialmente dañino. El beneficio clínico (incluye estimación + precisa de derivación pulmonar, parecen superar su riesgo potencial. Su seguridad se evalúa en la práctica clínica.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja.</p> <p><b>Comentarios:</b> Costes del estudio sufragados como artículo publicitario en la revista. <b>Lam</b> (uno de los autores) es asesor de BTG y Bayer Healthcare y ponente de Sirtex Inc.</p>

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES																		
<p>Radosa et al. 2019<sup>45</sup> Observacional retrospectivo sin grupo control.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Alemania. Marzo 2017 – abril 2018.</p> <p><b>Objetivos:</b> <i>Estudiar:</i> viabilidad, éxito técnico y toxicidad de SIRT con <sup>166</sup>Ho en pacientes con CHC dentro de la rutina clínica. <i>Evaluar:</i> posibilidad de calcular la dosimetría exacta a través del análisis cuantitativo posintervención de las imágenes de RM, complicaciones tempranas y el resultado de la terapia de esta nueva opción de tratamiento.</p> <p><b>Efectividad-seguridad:</b> <u>Toxicidad general</u> (24 post-intervención) Si &gt; grado 2, complicación grave. <u>Hepatotoxicidad específica:</u> 60 d tras tratamiento. Clínica de ictericia, ascitis y un ↑ debilirrubina &gt; 50 µmol/L 4-8 semanas tras tratamiento. Respuesta tumoral: RECIST modificado.</p>	<p><b>Población:</b> 9 personas.</p> <p><u>Criterios inclusión:</u> Diagnóstico de CHC y estadificados siguiendo BCCLC.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> Las propias de la terapia SIRT con <sup>90</sup>Y.</p> <p><b>Intervención:</b> Antes del tratamiento: angiografía con albúmina sérica humana con 99mTc. QuiremSpheres®, Quirem Q-Suit™ (v1.2). <b>No</b> emplearon QuiremScout®.</p> <p>Mediana actividad administrada (rango): 3,7 GBq (1,7 a 5,9 GBq).</p> <p>Estimación mediana dosis absorbida en hígado (rango): 41 Gy (21 a 55 Gy).</p> <p>Estimación mediana dosis absorbida en tejido tumoral: 112 Gy (61 a 172 Gy).</p>	<p><b>Resultados principales:</b></p> <p><b>Toxicidad general leve:</b> Síndrome posradioembolización: 4 pacientes.</p> <p><b>No hepatotoxicidad específica.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">CRITERIOS RECIST MODIFICADOS</th> </tr> <tr> <th>n=9</th> <th>60 días</th> <th>6 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Respuesta completa</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Respuesta parcial</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad estable</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad progresiva</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eventos adversos más comunes: náuseas (n = 3), fatiga (n = 3), vómitos (n = 3), dolor abdominal (n = 2) y ascitis (n = 2)</p>	CRITERIOS RECIST MODIFICADOS			n=9	60 días	6 meses	Respuesta completa	0	1	Respuesta parcial	5	4	Enfermedad estable	3	3	Enfermedad progresiva	1	1	<p>SIRT con <sup>166</sup>Ho es una opción de tratamiento factible, segura y fácil de realizar por médicos familiarizados con SIRT <sup>90</sup>Y. No se encontró hepatotoxicidad significativa tras <sup>166</sup>Ho.</p> <p>La posibilidad de realizar cálculos dosimétricos precisos en la rutina clínica tras el tratamiento puede mejorar el resultado en cuanto a la respuesta del tumor y la seguridad general del procedimiento.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja</p> <p><b>Comentarios:</b> Tamaño muestral pequeño.</p>
CRITERIOS RECIST MODIFICADOS																					
n=9	60 días	6 meses																			
Respuesta completa	0	1																			
Respuesta parcial	5	4																			
Enfermedad estable	3	3																			
Enfermedad progresiva	1	1																			

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS						CONCLUSIONES																																																
<p>Smits et al. 2012<sup>37</sup> Ensayo clínico fase 1.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Holanda. 30/11/2009 a 19/09/2011</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar seguridad y dosis de radiación máxima tolerada (DRMT) de <sup>166</sup>Ho-radioembolización en pacientes con M<sub>1</sub> hepáticas.</p> <p><b>Efectividad-seguridad:</b> DRMT. Análisis por protocolo. Toxicidad clínica o de laboratorio: National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0.</p>	<p><b>Población:</b> 15 pacientes. 20 Gy (n=6), 40 Gy (n=3), 60 Gy (n=3) y 80 Gy (n=3).</p> <p>Tumores primarios: melanoma ocular (6), CCR (6), colangiocarcinoma (2), Carcinoma mama (1)</p> <p>Nº de tumores por paciente (rango): 5 (1 a 21).</p> <p>6 personas tienen lesiones extrahepáticas.</p> <p><b>Intervención:</b> Ensayo <i>Holmium Embolization Particles for Arterial Radiotherapy (HEPAR)</i>.</p> <p>Tratados <sup>166</sup>Ho SIRT (PALL microesferas) en cohortes de tres pacientes, con dosis absorbidas en todo el hígado dirigidas en aumento de 20, 40, 60 y 80 Gy. Cohortes ampliadas a un máximo de seis pacientes si ocurría toxicidad limitante de la dosis.</p> <p>Asignación de dosis en orden de ingreso al estudio con dosis escalonadas hasta que se encontró toxicidad limitante de la dosis en al menos dos pacientes de una cohorte de dosis.</p> <p>HEPAR I (NCT01031784).</p>	<p style="text-align: center;"><b>RESULTADOS PRINCIPALES</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>GRUPOS ESCALADA DOSIS (PACIENTES)</th> <th>DMAH</th> <th>TLD (CAUSAS)</th> <th>RP / EE / EP (LESIONES INTRAHEPÁTICAS)</th> <th>RP / EE / EP (LESIONES INTRA Y EXTRAHEPÁTICAS)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>6 sem</td> <td>12 sem</td> <td>6 sem</td> <td>12 sem</td> </tr> <tr> <td>20 Gy (6)</td> <td>18 Gy</td> <td>1 (*)</td> <td>1 / 4 / 1</td> <td>1 / 3 / 2</td> <td>1 / 1 / 4</td> <td>1 / 0 / 5</td> </tr> <tr> <td>40 Gy (3)</td> <td>35 Gy</td> <td></td> <td>0 / 3 / 0</td> <td>0 / 2 / 1</td> <td>0 / 2 / 1</td> <td>0 / 1 / 2</td> </tr> <tr> <td>60 Gy (3)</td> <td>58 Gy</td> <td></td> <td>0 / 3 / 0</td> <td>0 / 2 / 0</td> <td>0 / 1 / 2</td> <td>0 / 0 / 3</td> </tr> <tr> <td>80 Gy (3)</td> <td>73 Gy</td> <td>2 (**)</td> <td>0 / 3 / 0</td> <td>0 / 1 / 2</td> <td>0 / 3 / 0</td> <td>0 / 0 / 3</td> </tr> <tr> <td>Todos (15)</td> <td></td> <td></td> <td>1 / 13 / 1</td> <td>1 / 8 / 5</td> <td>1 / 7 / 7</td> <td>1 / 1 / 13</td> </tr> </tbody> </table> <p>DMAH: dosis media absorbida en hígado. EE: enfermedad estable. EP: enfermedad progresiva. RP: respuesta parcial. TLD: toxicidad limitante de la dosis.  (*) : 1 paciente con embolia pulmonar. (**) : 1 paciente con trombocitopenia grado 4, leucopenia grado 3 e hipalbuminemia grado 3. Un paciente con dolor abdominal grado 3.</p> <p>Toxicidad de laboratorio (12 pacientes): linfocitopenia, hipalbuminemia, fosfatasa alcalina ↑, ↑ de aspartato aminotransferasa y ↑ de gamma-glutamiltransferasa.</p> <p>Resultados secundarios: Estado de salud global promedio y puntuación escala calidad de vida (6 sem. / 12 sem. tras tratamiento): ↓ 13 puntos (<math>p=0,053</math>) y ↓ 14 puntos (<math>p=0,048</math>), respectivamente.</p> <p>Todos los pacientes: SPECT de macroagregado de albúmina con <sup>99m</sup>Tc, SPECT con dosis de exploración <sup>166</sup>Ho y dosis de Tto. mostraron patrón actividad similar de depósito extrahepático.</p>	GRUPOS ESCALADA DOSIS (PACIENTES)	DMAH	TLD (CAUSAS)	RP / EE / EP (LESIONES INTRAHEPÁTICAS)	RP / EE / EP (LESIONES INTRA Y EXTRAHEPÁTICAS)				6 sem	12 sem	6 sem	12 sem	20 Gy (6)	18 Gy	1 (*)	1 / 4 / 1	1 / 3 / 2	1 / 1 / 4	1 / 0 / 5	40 Gy (3)	35 Gy		0 / 3 / 0	0 / 2 / 1	0 / 2 / 1	0 / 1 / 2	60 Gy (3)	58 Gy		0 / 3 / 0	0 / 2 / 0	0 / 1 / 2	0 / 0 / 3	80 Gy (3)	73 Gy	2 (**)	0 / 3 / 0	0 / 1 / 2	0 / 3 / 0	0 / 0 / 3	Todos (15)			1 / 13 / 1	1 / 8 / 5	1 / 7 / 7	1 / 1 / 13	<p><sup>166</sup>Ho SIRT es factible y segura para Tto. de pacientes con M<sub>1</sub> hepáticas irresecables y quimiorrefractarias.</p> <p>Permite Tto. guiado por imágenes.</p> <p><sup>166</sup>Ho SIRT debe realizarse con una dosis absorbida en todo el hígado de 60 Gy.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja.</p> <p><b>Comentarios:</b> Tamaño muestral reducido, sin grupo de comparación. Neoplasias primarias diferentes.</p>						
GRUPOS ESCALADA DOSIS (PACIENTES)	DMAH	TLD (CAUSAS)	RP / EE / EP (LESIONES INTRAHEPÁTICAS)	RP / EE / EP (LESIONES INTRA Y EXTRAHEPÁTICAS)																																																				
			6 sem	12 sem	6 sem	12 sem																																																		
20 Gy (6)	18 Gy	1 (*)	1 / 4 / 1	1 / 3 / 2	1 / 1 / 4	1 / 0 / 5																																																		
40 Gy (3)	35 Gy		0 / 3 / 0	0 / 2 / 1	0 / 2 / 1	0 / 1 / 2																																																		
60 Gy (3)	58 Gy		0 / 3 / 0	0 / 2 / 0	0 / 1 / 2	0 / 0 / 3																																																		
80 Gy (3)	73 Gy	2 (**)	0 / 3 / 0	0 / 1 / 2	0 / 3 / 0	0 / 0 / 3																																																		
Todos (15)			1 / 13 / 1	1 / 8 / 5	1 / 7 / 7	1 / 1 / 13																																																		

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Smits et al. 2020<sup>38</sup> Estudio de concordancia. <b>Localización y periodo de realización:</b> Holanda. 12/2009 y 03/2015. <b>Objetivos:</b> Analizar la concordancia entre <sup>166</sup>Ho-scout (dosis exploración) y <sup>166</sup>Ho-dosis terapéutica en comparación con la concordancia entre <sup>99m</sup>Tc-MAA y <sup>166</sup>Ho-dosis terapéutica. <b>Efectividad-seguridad:</b> Concordancia. Dosis absorbida prevista y dosis absorbida real.</p>	<p><b>Población:</b> 53 pacientes. Estudios HEPAR I (NCT01031784) y HEPAR II (NCT01612325). M<sub>1</sub> hepáticas irresecables de varios tumores primarios. Excluidos 32 por: baja concordancia entre posiciones de inyección (13 pacientes), ausencia de datos (10), ratio de actividad desigual (9).</p> <p>Analizados: 22 pacientes con 23 procedimientos. N° de lesiones analizadas: 71.</p> <p><i>Criterios inclusión:</i> Haber recibido antes del Tto las dos dosis exploratorias de <sup>99m</sup>Tc-MAA y <sup>166</sup>Ho.</p> <p>Intervención: Dosis exploratoria: 2 procedimientos separados (<sup>99m</sup>Tc-MAA y <sup>166</sup>Ho). 150 MBq de <sup>99m</sup>Tc-MAA (0,8 mg, aprox. 1,8 millones de partículas). 250 MBq de <sup>166</sup>Ho (60 mg; aprox. 3 millones de microesferas). Derivación pulmonar excesiva si: &gt; 30 Gy de dosis absorbida por pulmones.</p> <p><i>Evaluación cualitativa</i> (escala 5 puntos: 1-acuerdo muy pobre, 5-acuerdo muy bueno): dos médicos de medicina nuclear “ciegos” evaluaron visualmente la concordancia entre las exploraciones SPECT de <sup>99m</sup>Tc-MAA y <sup>166</sup>Ho y <sup>166</sup>Ho-dosis terapéutica (todas realizadas en el mismo paciente).</p> <p><i>Evaluación cuantitativa:</i> delineando lesiones e hígado normal con FDG-PET/CT. Se generan VOI que se registraron conjuntamente con las imágenes SPECT/CT. Las dosis absorbidas previstas basadas en las dosis exploratorias con <sup>99m</sup>Tc-MAA y <sup>166</sup>Ho, se compararon con la dosis absorbida real en la SPECT posterior al tratamiento.</p>	<p><b>Resultados principales:</b></p> <p><i>Evaluación cualitativa:</i> Puntuación mediana <sup>99m</sup>Tc-MAA y <sup>166</sup>Ho: 2,5 y 4 (p &lt; 0,001), respectivamente. Acuerdo entre evaluadores (kappa ponderado): 0,52 (moderado).</p> <p><i>Evaluación cuantitativa:</i> Límites de concordancia del 95 % para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><sup>166</sup>Ho-scout + <sup>166</sup>Ho-Tto (-90,3 Gy a 105,3 Gy)</li> <li><sup>99m</sup>Tc-MAA + <sup>166</sup>Ho-Tto (-164,1 Gy a 197,0 Gy)</li> </ul> <p><i>Dosis absorbida por hígado normal:</i> Límites de concordancia del 95 % para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><sup>166</sup>Ho-scout + <sup>166</sup>Ho-Tto (-3,6 Gy a 4,1 Gy)</li> <li><sup>99m</sup>Tc-MAA + <sup>166</sup>Ho-Tto (-2,9 Gy a 5,5 Gy)</li> </ul>	<p>Ambas evaluaciones muestran que la distribución intrahepática del <sup>166</sup>Ho-scout concordaba mejor con la distribución de la dosis de terapia que el <sup>99m</sup>Tc-MAA, aunque la comparación tiene algunas limitaciones inherentes.</p> <p>Estos resultados apoyan el uso de una dosis exploradora de microesferas de <sup>166</sup>Ho para la planificación del SIRT.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja</p> <p><b>Comentarios:</b> Pérdidas elevadas por problemas de estandarización de las técnicas de exploración.</p>

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>van Roekel et al. 2021<sup>42</sup> Estudio retrospectivo.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> <b>Holanda. HEPAR II y SIM</b></p> <p><b>Objetivos:</b> Explorar la relación entre la dosis y el efecto (respuesta y toxicidad) en pacientes con CCR tratados con radioembolización con <sup>166</sup>Ho.</p> <p><b>Efectividad-seguridad:</b> Dosis absorbida. Respuesta metabólica (PERCIST): RC: respuesta completa. RP: Rta. Parcial. EE: Enfermedad estable. EP: Enf progresiva. Toxicidad.</p>	<p><b>Población:</b> 40 pacientes. 133 lesiones hepáticas.</p> <p><b>Criteria inclusión:</b> pacientes con CCR tratados en los estudios HEPAR II (solo pacientes con CCR) (NCT01612325) y SIM (NCT02208804).</p> <p><b>Intervención:</b> <i>Dosis absorbidas:</i> estimadas utilizando la distribución de actividad en <sup>166</sup>Ho SPECT/CT posterior al tratamiento.</p> <p><b>Respuesta metabólica:</b> Evaluada utilizando el cambio en la glucólisis de la lesión total en <sup>18</sup>F-FDG PET/TC entre inicio y seguimiento (3 meses).</p> <p><b>Toxicidad (3 meses):</b> Empleada la Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 5. Relación con dosis absorbida por parénquima evaluada con modelos lineales.</p> <p>Relación entre <i>dosis absorbida</i> por tumor y respuesta clínica y del tumor, analizado con modelos mixtos lineales. Con un umbral de 100 % de sensibilidad para la respuesta, se determinó el umbral para una <u>dosis media mínima absorbida</u> por el tumor y se evaluó su impacto en la supervivencia.</p>	<p><b>Resultados principales:</b> Mediana dosis absorbida x parénquima (rango): 37 Gy (12 Gy a 55 Gy). Dosis media absorbida x tumor: 84% (IC95%: 20 a 180 %) más alta en pacientes con RC o RP que en pacientes con EP. Toxicidad*: Grado 3 (8 pacientes). &gt; grado 3 (7 pacientes). La diferencia media de dosis absorbida por parénquima entre grados de toxicidad (grado más alto por paciente) fue de 5,75 Gy (IC95%: 1,18 Gy a 10,32 Gy). Respuesta metabólica: RC (1), RP (11), EE (17) y EP (8). Mediana Supervivencia: 10,7 meses (IC95%: 7,2 a 13,4 m). Respondedores: 14,8 m (IC95%: 14,2 a ∞). No respondedores: 8,6 m (IC95%: 6,4 a 13,4). HRajustada: No respondedores / respondedores 2,54 (IC95%: 1,13 a 6,52). HR dosis media absorbida tumor &gt; 90 Gy / &lt; 90 Gy: 0,16 (IC95%: 0,06 a 0,51) Respondedor = RC + RP. No respondedor = EE + EP.</p> <p>*: Toxicidad grado 3: Dolor abdominal, náuseas, fatiga, fiebre, ascitis, insuficiencia hepática, sangrado del tracto gastrointestinal superior, aumento de la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamiltransferasa. &gt; grado 3: insuficiencia hepática, aumento de bilirrubina.</p>	<p>Establecida una relación dosis-respuesta significativa en pacientes con M<sub>1</sub>H-CCR y tratados con <sup>166</sup>Ho-SIRT.</p> <p>Hay asociación positiva entre toxicidad y dosis parenquimatosa.</p> <p>Se recomienda usar <sup>166</sup>Ho Scout para seleccionar pacientes y personalizar actividad administrada, con una <i>dosis media absorbida</i> por tumor de más de 90 Gy y una dosis parenquimatosa de menos de 55 Gy.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja</p>

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>van Roekel et al. 2020<sup>25</sup> Estudio retrospectivo. Análisis exploratorio.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Holanda. 03/2012 a 04/2019.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar seguridad y viabilidad del tratamiento y procedimiento de simulación en el mismo día mediante SIRT <math>^{166}\text{Ho}</math> ó <math>^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}</math>.</p> <p><b>Efectividad-seguridad:</b> Tasa de éxito técnico. Causas de cancelación o reajuste.</p>	<p><b>Población:</b> Programados 120 pacientes. 105 completan procedimiento mismo día.</p> <p><i>Criterios inclusión:</i> Pacientes de los estudios HEPAR I (NCT01031784), HEPAR II (NCT01612325), HEPAR PLuS (NCT02067988) y SIM (NCT02208804).</p> <p><b>Intervención:</b></p> <p><i>Tasa de éxito técnico:</i> N° de pacientes que completaron tratamiento el mismo día. Se registró: tiempo total en habitación, duración procedimiento de exploración, tiempo obtención de imágenes y duración procedimiento de tratamiento.</p> <p>Causes de cancelación del procedimiento.</p> <p>Se registraron <i>eventos adversos</i> que ocurrieron durante el día de tratamiento.</p>	<p><b>Resultados principales:</b> Tasa de éxito: 88% (105/120).</p> <p><b>Cancelados:</b> 15 intervenciones. Tras dosis scout.</p> <p>Causes: deposición extrahepática (8), orientación tumoral subóptima con <math>^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}</math> (1), anatomía vascular imprevista (5) y disección (1).</p> <p><b>Reajustes:</b> 14 intervenciones.</p> <p>Causes: deposición extrahepática (4), orientación tumoral subóptima con <math>^{166}\text{Ho}</math> (9), anatomía vascular imprevista (1).</p> <p>Mediana tiempo total procedimiento (rango): 6:39 h. (3:58 a 9:17).</p> <p>Eventos adversos (tras dosis scout): dolor espalda (20 pacientes), dolor abdominal (5), reacciones alérgicas contraste (3).</p> <p>Eventos adversos (tras tratamiento): dolor abdominal (52), náuseas (47), vómitos (28), dolor espalda (28).</p>	<p>SIRT con <math>^{166}\text{Ho}</math> como procedimiento de tratamiento en el mismo día es factible en la mayoría de los pacientes seleccionados.</p> <p>Este enfoque podría ser beneficioso para una población de pacientes seleccionada; sin embargo, la planificación personalizada del tratamiento basada en la distribución de <math>^{166}\text{Ho}</math>-scout no permite procedimientos en el mismo día en nuestro centro sanitario.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja</p> <p><b>Comentarios:</b> Heterogeneidad clínica.</p>

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>van Roekel et al. 2020<sup>39</sup> Transversal.</p> <p><b>Localización y periodo de realización:</b> Holanda. 10/2009 a 03/2015.</p> <p><b>Objetivos:</b> Evaluar el efecto de <sup>166</sup>Ho-SIRT en la calidad de vida.</p> <p><b>Efectividad-seguridad:</b> GHS: Calidad de vida general.</p>	<p><b>Población:</b> 53 pacientes (HEPAR I: 15p y HEPAR II: 38 p). Cumplimiento 94% (50/53). Cuestionario inicial y, al menos, uno de seguimiento.</p> <p><i>Criterios inclusión:</i> pacientes con neoplasias malignas hepáticas tratados con radioembolización con holmio-166 en los estudios HEPAR I (NCT01031784) y HEPAR II (NCT01612325).</p> <p><b>Intervención:</b></p> <p><b>Cuestionarios QLQ-C30 y LMC21</b> de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer: al inicio, 1 semana, 6 sem. y 6, 9 y 12 meses tras tratamiento.</p> <p>QLQ-C30: 30 preguntas y LMC21: 21 elementos.</p> <p>De los cuestionarios se deriva un <i>estado de salud global/calidad de vida (Calidad de vida general)</i>. 5 escalas de funcionamiento y 22 puntuaciones de síntomas. Todos los ítems excepto dos se puntúan en escala tipo Likert de 4 puntos (1: nada, 2: un poco, 3: bastante, 4: mucho). 2 ítems en escala analógica lineal de 7 puntos. Las puntuaciones brutas se transforman en una escala de 0 a 100 (puntuación alta en escala de funcionamiento = funcionamiento sin alteraciones y puntuación alta en escala de síntomas = alto nivel de sintomatología).</p> <p><b>Escalas de funcionamiento (QLQ-C30):</b> funcionamiento físico (PF), funcionamiento de rol (RF), funcionamiento emocional (EF), funcionamiento cognitivo (CF) y funcionamiento social (SF).</p> <p><b>Escalas de síntomas:</b></p> <p>QLQ-C30: fatiga (FA), náuseas y vómitos (NV), dolor (PA), disnea (DY), insomnio (SL), pérdida de apetito (AP), estreñimiento (CO), diarrea (DI), dificultades financieras (FI).</p> <p>QLQ-LMC21: comer (LMNutri), fatiga (LMCFati), dolor (LMCPA), problemas emocionales (LMCEp), pérdida de peso (LMCWl), sabor (LMCTA), sequedad de boca (LMCDM), dolor de boca/lengua (LMCSM), neuropatía periférica (LMCPN), ictericia (LMCJ), contacto con amigos (LMCFr), hablar de sentimientos (LMCFeelings) y vida sexual (LMCSx).</p> <p><i>Evaluación de la respuesta</i> se basó en la TC con contraste a los 3 meses del tratamiento, de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1.</p>	<p><b>Resultados principales:</b> Cambios en casi todas las categorías más notables 1 semana tras tratamiento. En cada momento, hubo mucha variación entre pacientes en todas las categorías excepto FI, LMCSM, LMCJ y LMCFeelings.</p> <p><b>GHS:</b> ↑ de 0,55 puntos en promedio por momento temporal evaluado. No significativo (<math>p = 0,48</math>) con variación entre los pacientes.</p>	<p>Calidad de vida no se vio significativamente afectada con el tiempo, aparte de una disminución durante la primera semana después del tratamiento.</p> <p><b>Calidad del estudio:</b> Baja.</p> <p><b>Comentarios:</b> Destacar la gran variabilidad de puntuaciones entre pacientes.</p>

## Anexo 6. Tabla de estudios excluidos y motivos

ESTUDIO	MOTIVOS DE EXCLUSIÓN
Bakker et al. 2019 <sup>34</sup>	Objetivo diferente al de la investigación.
Bargellini et al. 2021 <sup>33</sup>	Intervención heterogénea y sin grupo de comparación.
Braat et al. 2020 <sup>35</sup>	Intervención sin interés para la investigación
d'Abadie et al. 2021 <sup>14</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Filippi et al. 2021 <sup>27</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Hosseini et al. 2013 <sup>61</sup>	Emplean microesferas diferentes. Intervención sin interés para la investigación.
Klaassen et al. 2019 <sup>7</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Kwan et al. 2021 <sup>18</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Li et al. 2020 <sup>62</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Lyra et al. 2013 <sup>63</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Peltek et al. 2019 <sup>26</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Pérez-Doñate et al. 2021 <sup>12</sup>	Objetivo diferente al de la investigación.
Pérez-López et al. 2020 <sup>64</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Reinders et al. 2019 <sup>13</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.
Roosen et al. 2021 <sup>46</sup>	Revisión Sistemática. Heterogeneidad intervenciones. Empleado en búsqueda inversa.
Smits et al. 2010 <sup>36</sup>	Protocolo de investigación.
Subramanian et al. 2018 <sup>65</sup>	Estudio preclínico. Realizado en animales.
van Nierop et al. 2018 <sup>66</sup>	Objetivo diferente al de la investigación.
van Roekel et al. 2021 <sup>67</sup>	Intervención sin interés para la investigación.
Vente et al. 2009 <sup>43</sup>	Objetivo diferente al de la investigación.
Wade et al. 2020 <sup>23</sup>	Revisión Sistemática. Heterogeneidad intervenciones. Empleado en búsqueda inversa.
Walrand et al. 2021 <sup>68</sup>	Intervención sin interés para la investigación.
Walton et al. 2020 <sup>24</sup>	Intervención sin interés para la investigación.
Westcott 2021 <sup>47</sup>	Revisión de la literatura no sistemática.

