ISSN: 0213-8573
Revisiones en Cáncer
Copyright © 2025 Arán Ediciones, s. l.

Radioembolización en hepatocarcinoma

Radioembolization for hepatocellular carcinoma

Yoselin Dos Santos Poleo[1], Abrahams Ocanto Martínez[2]

[1]*Sección de Radiología Vascular Intervencionista. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.*
[2]*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario San Francisco de Asís. GenesisCare. Madrid*

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Las opciones curativas, como la resección quirúrgica y el trasplante hepático, son viables solo en un pequeño porcentaje de pacientes debido a la extensión tumoral o la función hepática comprometida. En aquellos no candidatos a cirugía, las terapias locorregionales desempeñan un papel central en el manejo de la enfermedad. La radioembolización transarterial (TARE), también conocida como radioterapia interna selectiva (SIRT), consiste en la administración intraarterial de microesferas cargadas con itrio-90, que proporcionan radiación β de alta dosis de manera selectiva a los tumores, lo que preserva el parénquima circundante. Aunque aún no está formalmente incluida en las guías BCLC, la TARE está ganando relevancia en pacientes con CHC en estadios intermedio y avanzado, con aplicaciones que incluyen *downstaging* y control paliativo. Esta revisión resume la evidencia actual sobre principios técnicos, resultados clínicos, seguridad y perspectivas futuras de la TARE.

Palabras clave:
Carcinoma hepatocelular. Radioembolización transarterial. Radioterapia interna selectiva. Terapia locorregional. Oncología intervencionista.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy and a leading cause of cancer-related death worldwide. Curative options, including surgical resection and liver transplantation, are feasible in a minority of patients due to tumor burden or impaired liver function. For those not eligible for surgery, locoregional therapies play a central role in disease management. Transarterial radioembolization (TARE), also known as selective internal radiation therapy (SIRT), involves intra-arterial delivery of yttrium-90-loaded microspheres, providing selective high-dose β-radiation to tumors while sparing surrounding parenchyma. Although not formally included in the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) guidelines, TARE is gaining popularity in Western countries for intermediate and advanced HCC, with applications including downstaging and palliation. This review summarizes the current evidence on TARE, including technical principles, clinical outcomes, safety, and emerging perspectives, highlighting its evolving role in the multidisciplinary management of HCC.

Keywords:
Hepatocellular carcinoma. Transarterial radioembolization. Selective internal radiation therapy. Locoregional therapy. Interventional oncology.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Dos Santos Poleo Y, Ocanto Martínez A. Radioembolización en hepatocarcinoma. Rev Cáncer 2025;39(3):146-156

DOI: 10.20960/revcancer.00121

Correspondencia:
Yoselin Dos Santos Poleo. Sección de Radiología Vascular Intervencionista. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Avda. Principal de la Universidad, s/n. 28805 Alcalá de Henares, Madrid
e-mail: dossantosyoselin@gmail.com

©Copyright 2025 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Es el principal tipo de cáncer primario de hígado y la segunda causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo (1). Su incidencia está estrechamente relacionada con la enfermedad hepática crónica, generalmente cirrosis secundaria a hepatitis viral, consumo excesivo de alcohol o enfermedad hepática metabólica asociada a disfunción (MASLD).

Entre las terapias locorregionales, la radioembolización ha surgido como una opción cada vez más relevante en pacientes con CHC, especialmente en aquellos que no son candidatos a resección, trasplante o quimioembolización. La radioembolización transarterial (TARE) es una terapia transcatéter que utiliza el radioisótopo itrio 90 (^{90}Y) u holmio 166 (^{166}Ho) y que consiste en administrar microesferas impregnadas del radioisótopo a través de la arteria hepática hacia los tumores, que presentan un aporte arterial predominante, lo que permite depositar de forma selectiva una alta dosis de radiación preservando el parénquima hepático sano (1,2).

Aunque la quimioembolización transarterial (TACE) continúa siendo el tratamiento estándar para los pacientes con CHC en estadio intermedio según el sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), la TARE todavía no está formalmente incluida en dichas guías. No obstante, su utilización está creciendo de manera significativa, especialmente en países occidentales, debido a su perfil de seguridad favorable y a los resultados clínicos alentadores (2). Esta terapia selectiva combina los efectos de embolización y radiación. Proporciona control local y, en determinados escenarios, aumenta la supervivencia.

Dadas sus indicaciones en expansión y el creciente interés en su integración con tratamientos sistémicos, el papel de la TARE en el manejo del CHC se encuentra en evolución. Esta revisión tiene como objetivo resumir la evidencia actual, las aplicaciones clínicas, las complicaciones y las perspectivas futuras de la radioembolización en el CHC.

FUNDAMENTOS: PRINCIPIOS FÍSICOS Y RADIOBIOLÓGICOS

La radioembolización es una forma de radiación interna selectiva que aprovecha la vascularización arterial preferente de los tumores hepáticos para administrar microesferas cargadas con itrio 90 (^{90}Y) u holmio 166 (^{166}Ho) de forma intraarterial, con lo que se logran altas dosis en el tumor con relativa preservación del parénquima sano (3).

Desde el punto de vista físico, el Y-90 tiene una vida media de aproximadamente 64 horas, lo que asegura una liberación controlada de radiación en un período relativamente corto. La naturaleza de la emisión β, sin componente gamma significativo, reduce el riesgo de irradiación sistémica y permite que el tratamiento sea seguro en un contexto ambulatorio. La energía máxima de las partículas β es ~2,27 MeV (media: ~0,93 MeV) (4).

La penetración de los electrones β de ^{90}Y en el tejido presenta un rango medio ~2,5 mm y máximo ~11-12 mm, lo que concentra el efecto citotóxico a escala milimétrica y limita la irradiación de estructuras adyacentes (5).

En el aspecto radiobiológico, la radiación interna selectiva combina dos mecanismos de acción: por un lado, el efecto embolizante parcial de las microesferas, que reduce el flujo sanguíneo tumoral, y, por otro, la irradiación directa de las células malignas, que provoca daño irreparable en el ADN mediante radicales libres y roturas de doble cadena, lo que se traduciéndose en necrosis/apoptosis tumoral. Este doble efecto contribuye a una mayor eficacia terapéutica en tumores hipervasculares como el CHC (6).

MICROESFERAS DE VIDRIO FRENTE A RESINA

Existen dos tipos principales de microesferas de ^{90}Y empleadas en radioembolización: de vidrio (TheraSphere®; Boston Scientific) y de resina (SIR-Spheres®; Sirtex Medical, Woburn, Massachusetts). Ambas poseen un tamaño comparable (20-30 µm), pero difieren en actividad específica, número de partículas administradas y efecto embólico.

Con respecto a las esferas de vidrio cada microesfera tiene una actividad más alta, lo que implica administrar un número mucho menor de partículas para alcanzar la dosis prescrita. Esto se traduce en un efecto embólico mínimo y en un perfil eminentemente radioterápico. Por este motivo, suelen preferirse en pacientes con flujo portal reducido o mayor riesgo de isquemia.

Las microesferas de resina presentan menor actividad específica por partícula, lo que obliga a infundir un número mayor de esferas para lograr la dosis requerida. Esto confiere un efecto embólico más marcado y puede inducir una mayor reducción de flujo tumoral. En algunos contextos clínicos, esta característica se ha asociado a un control tumoral más rápido, aunque con potencial incremento del riesgo de complicaciones isquémicas (1,7,8).

Estas diferencias en las propiedades físicas y radiobiológicas influyen en la planificación dosimétrica y en la selección del paciente (8).

NUEVA OPCIÓN DE TRATAMIENTO: ^{166}HOLMIO

Además de las microesferas de vidrio y resina cargadas con ^{90}Y, en 2015 se aprobaron en Europa las microesferas de ácido poli-L-láctico (PLLA) cargadas con ^{166}Ho (QuiremSpheres®, Terumo, Lovaina, Bélgica) como una tercera plataforma para la radioembolización hepática. El radionúclido ^{166}Ho presenta una semivida física de 26,8 horas, notablemente más corta que la del itrio (64 horas), lo que se traduce en una mayor tasa de liberación de dosis en las primeras horas tras la administración (9,10). Su actividad específica (200-400 Bq por partícula) se sitúa entre la de las microesferas de resina y vidrio con ^{90}Y, lo que proporciona una cobertura tisular relativamente densa con un efecto embólico mínimo. Una característica diferencial del ^{166}Ho es su emisión γ de baja energía y sus propiedades paramagnéticas, que posibilitan la dosimetría cuantitativa en tiempo real mediante SPECT y su visualización mediante resonancia magnética, lo que constituye una ventaja significativa frente al ^{90}Y en términos de planificación y verificación del tratamiento. Los estudios clínicos iniciales (HEPAR I-II, HEPAR PLuS y HEPAR Primary) han confirmado la factibilidad, la seguridad y la eficacia del ^{166}Ho-TARE, mostrando una toxicidad inaceptable inferior al 10 % en pacientes con carcinoma hepatocelular y resultados prometedores en neoplasias hepáticas metastásicas (11-15).

ASPECTOS TÉCNICOS Y EVALUACIÓN PREVIA

La radioembolización requiere un estudio de simulación para asegurar una administración segura y eficaz de las microesferas de ^{90}Y.

Primero se realiza una arteriografía diagnóstica con el objetivo de obtener un *mapa* detallado de la anatomía del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior, identificando variantes vasculares y colaterales que puedan originar perfusión extrahepática. Según los hallazgos, pueden embolizarse ramas no diana, como la arteria gástrica izquierda, la gastroduodenal o la falciforme, aunque la embolización profiláctica sistemática ya no se recomienda de forma rutinaria (16).

Tras la arteriografía se inyecta en la arteria hepática un radiotrazador marcado con ^{99m}Tc macroagregados de albúmina (Tc-MAA) para simular la distribución del ^{90}Y y posteriormente realizar gammagrafía SPECT o SPECT/CT. Este estudio permite calcular la fracción de *shunt* hepatopulmonar y detectar captación extrahepática (16).

Cálculo del shunt hepatopulmonar: se *determina* la fracción del Tc-MAA que alcanza el pulmón, expresada como *shunt* hepatopulmonar. Valores > 20 % representan una contraindicación relativa por riesgo de neumonitis por radiación y obligan a ajustar la dosis o descartar el tratamiento; con valores intermedios (10-20 %) puede ajustarse la dosis. Con microesferas de vidrio, se considera límite una dosis pulmonar > 30 Gy por sesión o acumulada de > 50 Gy (16).

DOSIMETRÍA

La planificación dosimétrica es fundamental para equilibrar la eficacia tumoral y la seguridad hepática. Existen diversos modelos: modelos empíricos: el método de superficie corporal (BSA) se utiliza con frecuencia para microesferas de resina, aunque no considera la heterogeneidad de distribución intrahepática; modelos basados en absorción: el modelo MIRD calcula la dosis absorbida según actividad y masa tisular; y *partition model:* divide el hígado en compartimentos (tumor, parénquima sano y pulmón) y permite un cálculo más preciso de dosis en cada región (8).

Estudios recientes, como el DOSISPHERE-01 *(Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma),* demostraron que la dosimetría personalizada mejora la respuesta tumoral y la supervivencia global (16,17).

En la práctica, la tendencia es hacia la personalización de la dosimetría combinando datos de SPECT/CT o PET/CT pos-Tc-MAA para maximizar la dosis ablativa al tumor (> 205 Gy en algunos protocolos) sin sobrepasar límites de seguridad en el hígado no tumoral ni en el pulmón.

PROCEDIMIENTO INTERVENCIONISTA

La TARE se realiza en una sala de angiografía bajo condiciones estériles y con monitorización hemodinámica.

Para el acceso vascular habitualmente se utiliza el acceso femoral, aunque el acceso radial está ganando popularidad por su seguridad y comodidad. Se avanza un catéter guía hasta el tronco celíaco o la arteria mesentérica superior y posteriormente se emplean microcatéteres para cateterizar de forma selectiva o supraselectiva la arteria hepática o sus ramas que nutren el tumor. El objetivo es optimizar la distribución de las microesferas en el parénquima tumoral y minimizar la irradiación del tejido sano.

Dependiendo del tipo de dispositivo (resina o vidrio), las microesferas de ^{90}Y se preparan en condiciones controladas de radioprotección y se suspenden en solución fisio-

lógica. La actividad final se ajusta en función del modelo dosimétrico previamente planificado. Dichas microesferas se inyectan de forma lenta y pulsátil a través del microcatéter, bajo control fluoroscópico, para favorecer una distribución homogénea y evitar reflujo hacia ramas no diana. Se recomienda monitorizar la resistencia al flujo para ajustar la velocidad de infusión y prevenir estasis arterial. En general, la infusión dura entre 10 y 30 minutos, según la actividad y el volumen de partículas (1,16).

Tras el procedimiento, es habitual realizar una imagen de verificación (SPECT/CT) para confirmar la distribución intratumoral y descartar depósito extrahepático inadvertido. Este control es fundamental para correlacionar la distribución real con la dosimetría planificada y ajustar el seguimiento clínico.

En conjunto, la planificación meticulosa, la precisión técnica en el cateterismo selectivo y el control posprocedimiento son determinantes para la seguridad y la eficacia de la radioembolización.

SELECCIÓN DE PACIENTES E INDICACIONES

La selección individualizada de pacientes para TARE combina el cuadro tumoral, la función hepática y el estado clínico con el fin de optimizar el beneficio y minimizar riesgos.

Perfil del candidato ideal:

- Función hepática intacta (Child-Pugh A), ocasionalmente B7; se busca bilirrubina < 2 mg/dL.
- ECOG 0-1.
- Carga tumoral moderada (< 50 % del volumen hepático); > 70 % es generalmente contraindicación relativa.
- Objetivos clínicos claros: control local, preparación para trasplante o *downstaging* en pacientes no aptos para resección/ablación.

Ahora bien, pueden evaluarse distintos escenarios (Tabla I).

BCLC B y C: pacientes no candidatos a TACE o con progresión tras TACE

En pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio intermedio (BCLC-B), la quimioembolización transarterial (TACE) continúa siendo el tratamiento estándar. Sin embargo, un subgrupo de pacientes presenta contraindicaciones relativas a TACE (reserva hepática insuficiente, anatomía vascular desfavorable y alto riesgo de síndrome posembolización) o fracaso tras múltiples ciclos. En estos escenarios, la radioembolización constituye una alternativa válida, con mayor tiempo hasta progresión (TTP) y menor toxicidad en comparación con TACE (16). Ensayos como TRACE (*^{90}Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellu-*

Tabla I. Selección de pacientes e indicaciones para TARE en HCC

Escenario clínico	Criterios de selección	Rol de TARE	Ventajas frente a TACE / sistémicos
HCC temprano (BCLC 0-A)	Child-Pugh A, ECOG 0-1, tumor < 8 cm, no candidato a ablación/resección	Segmentectomía por radiación con intención curativa	Alta tasa de respuesta completa; alternativa válida a ablación/resección
HCC intermedio (BCLC-B)	Multifocalidad, Child-Pugh A, tumor burden < 50 %	Alternativa a TACE o tras fracaso	Menor síndrome posembolización, mayor TTP, menos ingresos
HCC avanzado con PVT (BCLC-C)	Child-Pugh A, ECOG 0-1, sin shunt arterioportal masivo	Opción preferente frente a TACE	No isquémica, segura en PVT; supervivencia superior a sorafenib en series seleccionadas
Puente a trasplante	En lista de espera, tiempo prolongado, Child-Pugh A/B7	Mantener control tumoral hasta trasplante	TTP prolongado, menos hospitalizaciones; necrosis patológica más alta que TACE
Downstaging	UNOS T3 → T2; carga tumoral moderada; sin progresión extrahepática	Reducir carga tumoral para trasplante/resección	Mayor tasa de conversión que TACE; rescate a cirugía/trasplante en 24-29 %
Consideraciones técnicas	^{99m}Tc MAA, LSF < 20 % (resina) o dosis pulmonar ≤ 30 Gy (vidrio); sin captación extrahepática no corregible	Personalización mediante partition model y CBCT	Dosimetría personalizada mejora ORR y OS (DOSISPHERE-01)

lar Carcinoma) y PREMIERE *(*^{90}*Y Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared with Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma)* mostraron superioridad de TARE sobre TACE en TTP (18,19).

Pacientes con trombosis portal: ventaja frente a TACE

La trombosis portal (PVT) limita la aplicabilidad de la TACE debido a su efecto isquémico, que puede precipitar un fallo hepático. En contraste, la TARE es segura en pacientes con PVT y función hepática conservada. Estudios reportan supervivencias de 7,7-14 meses en PVT lobar o troncular y hasta 28 meses en PVT segmentaria (20). La dosimetría personalizada ha demostrado duplicar la supervivencia (22,9 frente a 9,5 meses) frente a esquemas estándares, consolidando la ventaja de TARE frente a TACE en este subgrupo (17).

PUENTE A TRASPLANTE Y *DOWNSTAGING*

La TARE se ha consolidado como una herramienta eficaz en el puente a trasplante y en el *downstaging* de pacientes con CHC no candidatos iniciales a trasplante.

En estudios multicéntricos, hasta el 77 % de los pacientes se mantuvieron o lograron *downstaging* a criterios de Milán a los 6 meses, y en los explantes se observaron mayores tasas de necrosis tumoral completa que con TACE, hecho que se correlaciona con una menor recurrencia postrasplante (16,21).

Comparada con la TACE, la TARE ha mostrado mejor control tumoral, mayor tiempo hasta progresión (TTP) y mayor supervivencia global (OS) en pacientes BCLC-A y BCLC-B, lo que refuerza su papel en escenarios de reducción tumoral pretrasplante (22). Además, su eficacia ha resultado similar a la de TACE cuando ambas se utilizan combinadas con ablación por microondas en nódulos solitarios irresecables ≤ 3 cm, lo que demuestra su versatilidad terapéutica (1,23).

RADIOEMBOLIZACIÓN COMO ALTERNATIVA A TERAPIAS SISTÉMICAS EN CASOS SELECCIONADOS

En estadios avanzados, la primera línea estándar de tratamiento es la terapia sistémica, en particular la combinación de atezolizumab y bevacizumab, que ha demostrado mejorar la supervivencia global frente a sorafenib. Sin embargo, la TARE representa una alternativa en pacientes seleccionados que no toleran o presentan contraindicaciones a los fármacos sistémicos, como sangrado digestivo, hipertensión arterial no controlada o comorbilidades significativas (24,25).

Ensayos comparativos como SARAH *(Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma)* y SIRveNIB *(Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients with Hepatocellular Carcinoma)* demostraron que la supervivencia global de TARE es similar a sorafenib, pero con un perfil de tolerancia más favorable, menor incidencia de toxicidad sistémica y una mejor calidad de vida reportada por los pacientes (25-27). De manera consistente, el ensayo SORAMIC *(Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma)* también confirmó que, aunque TARE no supera al sorafenib en supervivencia, sí aporta beneficios clínicos relevantes en términos de control local y seguridad (28-30).

El creciente reconocimiento del valor de la TARE se refleja en las actualizaciones de guías internacionales. Tanto las de ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y AASLD (American Association for the Study of liver diseases) como la revisión del BCLC 2022 contemplan la radioembolización como una opción válida en escenarios seleccionados de HCC, especialmente en pacientes con función hepática conservada y carga tumoral intrahepática predominante (31,32).

Por otra parte, la combinación de TARE con inmunoterapia (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab y atezolizumab-bevacizumab) está en investigación en ensayos de fase I/II. Los datos preliminares sugieren una sinergia inmunológica, ya que la irradiación selectiva puede potenciar la respuesta inmune y favorecer un efecto abscopal, con mejores tasas de control tumoral (33,34). Esta estrategia apunta a la integración de la TARE en esquemas multimodales junto a las terapias sistémicas de nueva generación.

EVIDENCIA CLÍNICA

La evaluación de la eficacia terapéutica tras radioembolización se fundamenta en criterios estandarizados de imagen. Los criterios RECIST 1.1 *(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)* cuantifican cambios en el tamaño tumoral, mientras que los mRECIST *(modified Response*

Evaluation Criteria in Solid Tumors) incorporan la valoración de la viabilidad tumoral mediante la captación arterial en estudios dinámicos, lo que resulta especialmente relevante en el CHC.

En este contexto, los mRECIST se consideran más apropiados para monitorizar la respuesta a terapias locorregionales como la TARE, dado que reflejan mejor la necrosis intratumoral y muestran una correlación más estrecha con la OS que los RECIST convencionales (1). Diversos estudios han comunicado tasas de respuesta objetiva (ORR) del 40-65 % y de control de enfermedad superiores al 80 %, con cifras aún mayores cuando la administración es selectiva o segmentaria, donde las dosis alcanzan niveles ablativos.

Los estudios iniciales de segmentectomía por radiación (SR) y lobectomía (LR) demostraron mejores tasas de respuesta tumoral. Se han reportado tasas de respuesta completa (CR) de entre el 47 % y el 83 % con mRECIST, frente a solo el 20 % con RECIST 1.1. El impacto de la dosimetría es igualmente crítico: Chan y cols. describieron una dosis media de 225 Gy en respondedores frente a 83 Gy en no respondedores; Vouche y cols. identificaron un umbral de 190 Gy, por encima del cual se lograron tasas significativamente mayores de necrosis patológica completa (42 % frente a 9 %); finalmente, Toskich y cols. demostraron que la administración de dosis superiores a 500 Gy mediante SR se asoció a necrosis patológica completa en el 75 % de las lesiones tratadas (35-38).

Estos hallazgos confirman que la respuesta radiológica y la necrosis tumoral tras TARE están fuertemente relacionadas con la dosimetría administrada, lo que apoya el paradigma de la dosimetría personalizada.

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE PROGRESIÓN

Los resultados en términos de supervivencia global (OS) y supervivencia libre de progresión (PFS) tras radioembolización dependen de factores como el estadio tumoral, la función hepática y la estrategia dosimétrica aplicada. En pacientes con CHC en estadio intermedio (BCLC-B) y función hepática preservada, la OS media se sitúa entre 20 y 30 meses, mientras que en aquellos con enfermedad avanzada y trombosis portal (BCLC-C) se ha descrito una OS de 7-14 meses, alcanzando hasta 28 meses en casos con afectación segmentaria. Cabe destacar que la dosimetría personalizada ha demostrado un impacto determinante, duplicando la supervivencia respecto a esquemas empíricos, como se evidenció en el ensayo DOSISPHERE-01 (22,9 frente a 9,5 meses) (1,17).

Ensayos claves que sustentan la evidencia clínica: SARAH, un análisis retrospectivo en el que se comparó TARE frente a sorafenib en 459 pacientes con CHC avanzado o inoperable. La OS fue similar (8,0 frente a 9,9 meses), pero la TARE mostró un mejor perfil de tolerancia y de calidad de vida (28-30). El ensayo SIRveNIB incluyó a 360 pacientes con características similares. No demostró superioridad en OS (8,8 frente a 10,0 meses), aunque confirmó la ventaja en seguridad y calidad de vida de la TARE sobre sorafenib (26). Posteriormente se publicó LEGACY en 2021, un estudio multicéntrico retrospectivo en pacientes con CHC ≤ 8 cm tratados con TARE superselectiva. Reportó una ORR del 72 % (mRECIST) y una supervivencia a 3 años del 86 %, consolidando la radioembolización como opción curativa en estadios tempranos (39). Finalmente, TRACE se realizó en pacientes BCLC-B comparando TARE con TACE. La TARE mostró una PFS significativamente superior (17,1 frente a 9,5 meses) y menor progresión intrahepática, con un perfil de seguridad favorable (18).

En conjunto, estos resultados evidencian que la radioembolización proporciona resultados clínicos competitivos frente a terapias sistémicas y locorregionales, con un impacto particularmente relevante en pacientes seleccionados y bajo esquemas de dosimetría personalizada.

COMPLICACIONES DE LA RADIOEMBOLIZACIÓN

Aunque la radioembolización transarterial presenta un perfil de seguridad favorable, no está exenta de efectos adversos. La mayoría son leves y autolimitados, pero en ciertos casos pueden presentarse complicaciones graves que requieren un diagnóstico precoz (Tabla II). Existen ciertos factores que predisponen al desarrollo de complicaciones.

Factores de riesgo:

- Función hepática deteriorada (Child-Pugh ≥ B8, bilirrubina > 2 mg/dL).
- Volumen tumoral extenso (> 70 %) o tratamiento de todo el hígado.
- *Shunt* hepatopulmonar significativo.
- Historia de cirugía o intervenciones biliares previas.
- Uso concomitante de fármacos radiosensibilizantes.

SÍNDROME POSRADIOEMBOLIZACIÓN

El síndrome posradioembolización es la complicación más frecuente y se manifiesta con astenia, fiebre, dolor abdominal, náuseas y elevación transitoria de transaminasas en la primera semana tras el procedimiento. Gene-

Tabla II. Complicaciones asociadas a la TARE

Categoría	Complicación	Incidencia aproximada	Factores de riesgo	Prevención / Manejo
Síndrome posradioembolización	Fiebre, astenia, dolor abdominal, náuseas, elevación leve de transaminasas	30-50 %	Común en todos los pacientes, más leve que en TACE	Tratamiento sintomático (analgésicos, antieméticos)
Toxicidad hepática	REILD (ictericia, ascitis, hiperbilirrubinemia sin progresión tumoral ni obstrucción biliar)	1-5 %	Child-Pugh B/C, bilirrubina elevada, grann volumen de tratamiento, uso concomitante de quimioterapia radiosensibilizante	Selección adecuada, limitar dosis al parénquima sano, dosimetría personalizada
Lesión biliar	Colangitis, bilomas, estenosis biliares	1-4 %	Anastomosis bilioentéricas, tumores centrales, administración excesiva a través de arteria caudada	Evitar altas dosis en lesiones centrales, embolización profiláctica, drenaje o prótesis biliar si se desarrolla estenosis
Complicaciones gastrointestinales	Gastritis radioinducida, úlceras, duodenitis, sangrado digestivo	1,9-3,2 %	Variantes anatómicas no reconocidas, circulación colateral, reflujo de microesferas	Angiografía cuidadosa, CBCT, embolización de ramas de riesgo, revisión de ^{99m}Tc MAA
Complicaciones pulmonares	Neumonitis por radiación (tos seca, fiebre, disnea, vidrio deslustrado en TC)	< 1 % (hasta 1,7 % en series asiáticas)	Shunt hepatopulmonar elevado, enfermedad pulmonar intersticial, dosis > 30 Gy	Calcular LSF con ^{99m}Tc MAA, ajustar dosis, evitar TARE si no puede limitarse la dosis segura

ralmente es autolimitado y menos intenso que el síndrome posembolización observado tras TACE; requiere únicamente tratamiento sintomático.

TOXICIDAD HEPÁTICA

La complicación hepática más relevante es la enfermedad hepática inducida por radioembolización (REILD), secundaria a daño endotelial y oclusión microscópica de venas hepáticas, con congestión y necrosis hepatocelular. Se presenta habitualmente entre 4 y 8 semanas después del tratamiento, caracterizada por aumento de bilirrubina y ascitis en ausencia de progresión tumoral u obstrucción biliar. La incidencia descrita oscila entre 1,0 % y 5,4 %, aunque varía según población y criterios diagnósticos (40). Los factores de riesgo incluyen tratamiento de todo el hígado, función hepática basal deteriorada, cirrosis, metástasis hepáticas difusas, hígado de pequeño volumen y, en algunos casos, la administración concomitante de quimioterapia radiosensibilizante (como 5-FU, capecitabina, oxaliplatino o irinotecán) (40-42). Aunque se han descrito cambios morfológicos crónicos similares a cirrosis y signos de hipertensión portal tras TARE, su relevancia clínica suele ser limitada; no obstante, en series de seguimiento prolongado, hasta un 13 % de los pacientes desarrolló hepatotoxicidad crónica de grado ≥ 3. La prevención requiere una estricta selección de pacientes, dosimetría personalizada y la limitación de la dosis absorbida por el hígado no tumoral (43,44).

LESIÓN DEL ÁRBOL BILIAR

Las complicaciones biliares tras radioembolización son poco frecuentes, con una incidencia estimada entre el 1 % y el 3,9 %; las más habituales son la colangitis y la formación de bilomas. Su baja incidencia se relaciona con el mínimo efecto embólico de las microesferas, cuyo tamaño reducido disminuye el riesgo de isquemia de la vía bi-

liar en comparación con la quimioembolización u otras técnicas de embolización (42,45).

En una serie de 115 pacientes con colangiocarcinoma tratados con TARE, Buettner y cols. no observaron complicaciones biliares, lo que indica que la obstrucción de la vía biliar no constituye, por sí misma, una contraindicación absoluta. No obstante, existen escenarios en los que el riesgo es mayor y se recomienda especial precaución: en pacientes con anastomosis bilioentérica, por el riesgo de colangitis ascendente o necrosis hepática; tratamiento selectivo de tumores perihiliares a través de ramas arteriales para el lóbulo caudado, ya que constituye la principal irrigación de los conductos biliares centrales y puede favorecer la aparición de estenosis, y en tumores centrales en estrecho contacto con la vena porta, donde la radiación β de las microesferas intratumorales puede dañar los conductos biliares y originar estenosis semanas o meses después del procedimiento (46).

Las estenosis biliares suelen ser inicialmente asintomáticas, aunque en algunos casos se manifiestan con ictericia o colangitis, lo que puede requerir drenaje percutáneo o colocación de prótesis endobiliar (47). En situaciones más graves, pueden evolucionar hacia colangitis recurrente o sepsis.

TOXICIDAD EXTRAHEPÁTICA

Gastrointestinales

Las complicaciones gastrointestinales por embolización no diana son infrecuentes (1,9-3,2 %), pero potencialmente graves. La migración de microesferas a ramas gástricas o duodenales puede producir gastritis, úlceras o duodenitis radioinducida, que se manifiestan con dolor abdominal, náuseas, vómitos o sangrado digestivo (48,49). Los síntomas suelen aparecer en las primeras 2-3 semanas, aunque pueden desarrollarse complicaciones tardías, como estenosis o úlceras hasta 12 meses después.

Los mecanismos implicados incluyen variantes anatómicas no reconocidas, circulación colateral, reflujo de microesferas o cambios hemodinámicos durante el procedimiento.

La prevención requiere una angiografía minuciosa, preferiblemente complementada con *cone-beam* CT, para identificar ramas de riesgo (generalmente: arteria gástrica derecha, izquierda, accesoria y gastroduodenal). Estas pueden embolizarse de forma profiláctica con *coils*. Asimismo, la revisión cuidadosa del SPECT con ^{99m}Tc MAA es esencial para descartar captación extrahepática (50). Si el riesgo no puede mitigarse, la radioembolización debe evitarse en favor de TACE o terapia sistémica.

Pulmonares

La neumonitis por radiación es una complicación poco frecuente de la radioembolización, caracterizada clínicamente por tos seca, fiebre y disnea, y radiológicamente por opacidades en vidrio deslustrado o consolidaciones en la TC de tórax, habitualmente entre 3 y 12 semanas después del tratamiento (51). Aunque en algunos casos puede resolverse espontáneamente, puede persistir más de seis meses y evolucionar hacia fibrosis pulmonar crónica.

El mecanismo principal es la llegada de microesferas al pulmón a través de *shunts* arteriovenosos intrahepáticos o neovascularización tumoral, lo que produce una exposición pulmonar no deseada a radiación. Para prevenirlo, las guías recomiendan limitar la dosis pulmonar a ≤ 30 Gy por sesión y ≤ 50 Gy acumulados, aunque algunos estudios han sugerido umbrales más estrictos: 25 Gy en varones y 20 Gy en mujeres con microesferas de vidrio, y hasta 15 Gy con microesferas de resina, debido a la mayor cantidad de partículas requeridas (51,52).

La incidencia descrita es baja (< 1 % en series occidentales), aunque estudios asiáticos han reportado tasas algo superiores (1,7 %), con casos fatales incluso en pacientes que recibieron dosis pulmonares < 29 Gy, lo que sugiere una mayor susceptibilidad en ciertas poblaciones (42).

La prevención exige una evaluación previa del *shunt* hepatopulmonar mediante ^{99m}Tc MAA y el ajuste de la actividad administrada para no sobrepasar los límites seguros. En pacientes con fracciones de *shunt* elevado, se han propuesto estrategias como la oclusión temporal de venas hepáticas o la administración previa de sorafenib para reducir el *shunt*, aunque su aplicabilidad en la práctica clínica rutinaria es limitada (53).

A pesar de su baja incidencia, la neumonitis por radiación puede ser potencialmente letal. Por ello, se recomienda realizar TC torácica en pacientes con síntomas respiratorios pos-TARE, complementada con pruebas funcionales pulmonares o incluso broncoscopia para excluir diagnósticos diferenciales (54).

Perspectivas futuras

La radioembolización se encuentra en plena evolución, con varias líneas de desarrollo que podrían modificar su posicionamiento en el manejo del CHC.

En primer lugar, la combinación de TARE con inmunoterapia y agentes antiangiogénicos se perfila como una estrategia prometedora al potenciar la inmunogenicidad tumoral y favorecer la sinergia con inhibidores de *checkpoint*. Ensayos de fase I/II en curso respaldan su seguridad y su eficacia preliminares (1).

En segundo lugar, la dosimetría personalizada ha demostrado un impacto decisivo en la supervivencia, como evidenció el ensayo DOSISPHERE-01, lo que confirma la necesidad de estandarizar protocolos basados en dosis ablativas adaptadas al tumor. Innovaciones como las microesferas de ^{166}Ho, con posibilidad de cuantificación en tiempo real mediante SPECT/MRI, consolidan esta tendencia hacia una radiobiología individualizada (17).

Asimismo, la TARE muestra un papel creciente como terapia puente o neoadyuvante. Estudios multicéntricos han reportado altas tasas de *downstaging* y éxito como puente a trasplante, en ocasiones con mejores resultados que TACE, lo que respalda su integración en estrategias curativas (55,56).

Finalmente, las guías internacionales (EASL, NCCN y AASLD) ya reconocen a la TARE en escenarios seleccionados, especialmente en enfermedad temprana y en pacientes no candidatos a TACE. Ensayos recientes, como LEGACY, sugieren que su papel podría ampliarse a enfermedad multifocal o avanzada bajo criterios de dosimetría individualizada (39).

En conjunto, estas tendencias apuntan a una expansión progresiva del rol de la radioembolización, desde terapia locorregional selectiva hacia una herramienta integrada en esquemas multimodales y personalizados.

CONCLUSIONES

La radioembolización transarterial se ha consolidado como una estrategia terapéutica eficaz y segura en el carcinoma hepatocelular, particularmente en pacientes no candidatos a cirugía o TACE. Los avances en selección de pacientes, técnicas de administración y dosimetría personalizada han permitido optimizar los resultados clínicos y ampliar su espectro de indicaciones.

Esta revisión ha puesto de relieve el camino recorrido y las perspectivas emergentes de la TARE, que incluyen su integración con inmunoterapia, su utilidad como puente o *downstaging* a trasplante y su potencial aplicación en enfermedad multifocal bajo criterios de dosimetría individualizada.

El creciente reconocimiento de su valor en las guías internacionales resalta la necesidad de ensayos prospectivos bien diseñados que definan con precisión su papel dentro del algoritmo BCLC. En este marco, la radioembolización se proyecta no solo como una terapia locorregional, sino como un pilar cada vez más relevante dentro del manejo multidisciplinar del CHC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Briody H, Duong D, Yeoh SW, Hodgson R, Yong TL, Hannah A, et al. Radioembolization for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Current Evidence and Patterns of Utilization. J Vasc Int Radiol 2023;34(7):1200-13. DOI: 10.1016/j.jvir.2023.03.020
2. Kim HC. Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. Clin Molecular Hepatol 2017;23(2):109-14. DOI: 10.3350/cmh.2017.0004
3. Anbari Y, Veerman FE, Keane G, Braat AJAT, Smits MLJ, Bruijnen RCG, et al. Current status of yttrium-90 microspheres radioembolization in primary and metastatic liver cancer. J Interv Med 2023;6(4):153-9. DOI: 10.1016/j.jimed.2023.09.001
4. Busse NC, Al-Ghazi MSAL, Abi-Jaoudeh N, Álvarez D, Ayan AS, Chen E, et al. AAPM Medical Physics Practice Guideline 14.a: Yttrium-90 microsphere radioembolization. JACMP 2024;25(2):e14157. DOI: 10.1002/acm2.14157
5. Maciak M, Konior M, Wawszczak D, Majewska A, Brodaczewska K, Piasecki P, et al. Physical properties and biological impact of 90Y microspheres prepared by sol-gel method for liver radioembolization. Radiation Physics and Chemistry 2023;202. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2022.110506
6. Villalobos A, Soliman MM, Majdalany BS, Schuster DM, Galt J, Bercu ZL, et al. Yttrium-90 Radioembolization Dosimetry: What Trainees Need to Know. Seminars in Interv Radiol 2020;37(5):543-54. DOI: 10.1055/s-0040-1720954
7. Chansangrat J, Gadani S. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: updated strategies and evolving clinical applications. Hepatoma Res 2024;10:49. DOI: 10.20517/2394-5079.2024.92
8. Tong AK, Kao YH, Too CW, Chin KF, Ng DC, Chow PK. Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. The British J Radiol 2016;89(1062):20150943. DOI: 10.1259/bjr.20150943
9. Drescher R, Köhler A, Seifert P, Aschenbach R, Ernst T, Rauchfuß F, et al. Clinical Results of Transarterial Radioembolization (TARE) with Holmium-166 Microspheres in the Multidisciplinary Oncologic Treatment of Patients with Primary and Secondary Liver Cancer. Biomedicines 2023;11(7):1831. DOI: 10.3390/biomedicines11071831
10. Stella M, Braat A, Van Rooij R, De Jong H, Lam M. Holmium-166 Radioembolization: Current Status and Future Prospective. Cardio Vasc Interv Radiol 2022;45:1634-45.
11. Braat A, Kwekkeboom DJ, Kam BLR, Teunissen JJM, De Herder WW, Dreijerink KMA, et al. Additional hepatic (166)Ho-radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with (177)Lu-DOTATATE.; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). BMC Gastroenterol 2018;18:84.
12. 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;59:582-8.
13. 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;13:1025-34.

14. 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;48:1658-68.
15. Reinders MTM, Van Erpecum KJ, Smits MLJ, Braat A, Bruijne J, Bruijnen R, et al. Safety and Efficacy of (166)Ho Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: The HEPAR Primary Study. J Nucl Med 2022;63:1891-8.
16. Choi JW, Kim HC. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: what clinicians need to know. J Liver Cancer 2022;22(1):4-13. DOI: 10.17998/jlc.2022.01.16
17. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, De Baere T, et al; DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6(1):17-29. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30290-9
18. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. 90Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. Radiology 2022;303(3):699-710. DOI: 10.1148/radiol.211806
19. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared with Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2016;151(6):1155-63.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.029
20. Spreafico C, Sposito C, Vaiani M, Cascella T, Bhoori S, Morosi C, et al. Development of a prognostic score to predict response to Yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. J Hepatol 2018;68(4):724-32. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.026
21. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2011;140:497-507. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.049
22. Hao K, Paik AJ, Han LH, Makary MS. Yttrium-90 radioembolization treatment strategies for management of hepatocellular carcinoma. World J Radiol 2024;16(10):512-27. DOI: 10.4329/wjr.v16.i10.512
23. Biederman DM, Titano JJ, Bishay VL, Durrani RJ, Dayan E, Tabori N, et al. Radiation Segmentectomy versus TACE Combined with Microwave Ablation for Unresectable Solitary Hepatocellular Carcinoma Up to 3 cm: A Propensity Score Matching Study. Radiology 2017;283(3):895-905. DOI: 10.1148/radiol.2016160718
24. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. The New England J Med 2020;382(20):1894-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
25. Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, De Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2019);71(6):1164-74. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.006
26. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients with Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2018;36(19):1913-21. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0892
27. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al; SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(12):1624-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30683-6
28. Palmer DH, Hawkins NS, Vilgrain V, Pereira H, Chatellier G, Ross PJ. Tumor burden and liver function in HCC patient selection for selective internal radiation therapy: SARAH post-hoc study. Future Oncol (London, England) 2020;16(1):4315-25. DOI: 10.2217/fon-2019-0658
29. Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, Sánchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with 90Y in the SARAH Study. Radiology 2020;296(3):673-84. DOI: 10.1148/radiol.2020191606
30. Reinders M, Braat A, Lam M. Toxicity and dosimetry in SORAMIC study. J Hepatol 2020;73(3):734-5. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.045
31. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, García-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022;76(3):681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
33. Tai D, Loke K, Gogna A, Kaya NA, Tan SH, Hennedige T, et al. Radioembolisation with Y90-resin microspheres followed by nivolumab for advanced hepatocellular carcinoma (CA 209-678): a single arm, single centre, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6(12):1025-35. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00305-8
34. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. The New England J Med 2020;382(20):1894-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745
35. Kim E, Sher A, Abboud G, Schwartz M, Facciuto M, Tabrizian P, et al. Radiation segmentectomy for curative intent of unresectable very early to early stage hepatocellular carcinoma (RASER): a single-centre, single-arm study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7(9):843-50. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00091-7
36. Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, Vaidya S, Kwan SW, Monsky W, et al. Prospective Trial Using Internal Pair-Production Positron Emission Tomography to Establish the Yttrium-90 Radioembolization Dose Required for Response of Hepatocellular Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Physics 2018;101(2):358-65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.116
37. Vouche M, Habib A, Ward TJ, Kim E, Kulik L, Ganger D, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. Hepatology (Baltimore, Md.) 2014;60(1):192-201. DOI: 10.1002/hep.27057
38. Toskich B, Vidal LL, Olson MT, Lewis JT, LeGout JD, Sella DM, et al. Pathologic Response of Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Glass Microsphere Radiation Segmentectomy Prior to Liver Transplantation: A Validation Study. J Vasc Int Radiol 2021;32(4):518-526.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.12.019
39. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. Hepatology (Baltimore, Md.) 2021;74(5):2342-52. DOI: 10.1002/hep.31819
40. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodríguez-Fraile M, Rodríguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. Hepatology (Baltimore, Md.) 2013;57(3):1078-87. DOI: 10.1002/hep.26191
41. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2016;34(15):1723-31. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.1181
42. Padia SA, Lewandowski RJ, Johnson GE, Sze DY, Ward TJ, Gaba RC, et al., & Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Radioembolization of Hepatic Malignancies: Background, Quality Improvement Guidelines, and Future Directions. J Vasc Interv Radiol 2017;28(1):1-15. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.09.024
43. Su YK, Mackey RV, Riaz A, Gates VL, Benson AB 3rd, Miller FH, et al. Long-Term Hepatotoxicity of Yttrium-90 Radioembolization as Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumor to the Liver. J Vasc Interv Radiol 2017;28(11):1520-6. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.05.011

44. Tomozawa Y, Jahangiri Y, Pathak P, Kolbeck KJ, Schenning RC, Kaufman JA, et al. Long-Term Toxicity after Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 Using Resin Microspheres for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. J Vasc Interv Radiol 2018;29(6):858-65. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.02.002
45. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, Bilbao JI, Coldwell DM, Flamen P, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. Hepatology (Baltimore, Md.) 2017;66(3):969-82. DOI: 10.1002/hep.29207
46. Buettner S, Braat AJAT, Margonis GA, Brown DB, Taylor KB, Borgmann AJ, et al. Yttrium-90 Radioembolization in Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multicenter Retrospective Analysis. J Vasc Interv Radiol 2020;31(7):1035-43.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.02.008
47. Kim HC, Joo I, Lee M, Chung JW. Benign Biliary Stricture after Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2020;31(12):2014-21. DOI: 10.1016/j.jvir.2020.07.024
48. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol 2012;23(1):96-105. DOI: 10.1016/j.jvir.2011.09.028
49. Collins J, Salem R. Hepatic radioembolization complicated by gastrointestinal ulceration. Seminars in Interventional Radiology 2011;28(2):240-5. DOI: 10.1055/s-0031-1280673
50. Lam MGEH, Banerjee S, Louie JD, Abdelmaksoud MHK, Iagaru AH, Ennen RE, et al. Root cause analysis of gastroduodenal ulceration after yttrium-90 radioembolization. Cardiovasc Interv Radiol 2013;36(6):1536-47. DOI: 10.1007/s00270-013-0579-1
51. McDonald S, Rubin P, Phillips TL, Marks LB. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. Int J Rad Oncol Biol Physics 1995;31(5):1187-203. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00429-O
52. Claude L, Pérol D, Ginestet C, Falchero L, Arpin D, Vincent M, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. Radiother Oncol 2004;71(2):175-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.005
53. Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, et al. Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. Am J Clin Oncol 2008;31(5):431-8. DOI: 10.1097/COC.0b013e318168ef65
54. Kim HC, Kim GM. Radiation pneumonitis following Yttrium-90 radioembolization: A Korean multicenter study. Frontiers in Oncol 2023;13:977160. DOI: 10.3389/fonc.2023.977160
55. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. Am J Transplantation 2009;9(8):1920-8. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x
56. Mehta N, Frenette C, Tabrizian P, Hoteit M, Guy J, Parikh N, et al. Downstaging Outcomes for Hepatocellular Carcinoma: Results from the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) Consortium. Gastroenterology 2021;161(5):1502-12. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.033