



Título del documento	RADIOEMBOLIZACIÓN CON MICROESFERAS MARCADAS CON ITRIO-90 EN TUMORES HEPÁTICOS
Fecha	31 de marzo de 2017
Tipo de documento	Respuesta rápida
Autoría	Elvira Muslera Canclini OETSPA
Revisión	Carmen Natal Ramos OETSPA
Servicio/Organismo solicitante	Subdirección de Atención Sanitaria, Servicios Médicos, del Área IV. Alberto Fernández León

Este es un informe de respuesta rápida sobre la “Radioembolización con microesferas marcadas con Itrio-90 en tumores hepáticos” (RE-Y90) que ha sido solicitada por la Subdirección de Atención Sanitaria y Salud Pública, Servicios Médicos, del Área Sanitaria IV.

La RE-Y90 es una forma de braquiterapia que consiste en la administración de microesferas radiactivas marcadas con Y-90 a través de la arteria hepática. Se utiliza para el tratamiento de tumores hepáticos, tanto primarios como metastáticos, no candidatos a tratamientos curativos. Se comercializan dos tipos de microesferas, las de resina (SIR-Sphere®) y las de vidrio (TheraSphere®), con diferentes características. El tratamiento implica una fase de planificación previa, con el fin de reducir las complicaciones al tiempo que administrar la dosis efectiva adecuada, y la posterior administración de las microesferas. La RE se basa en la doble vascularización hepática: el parénquima sano se irriga casi de forma exclusiva de la porta mientras que la irrigación de los procesos tumorales, tanto primarios como secundarios, depende de la arteria hepática. Esta dualidad permite administrar de forma altamente selectiva el tratamiento sobre el tejido tumoral, evitando el tejido sano.

### **1. ¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?**

La RE-Y90 no está incluida en la cartera de servicios comunes del SNS en la actualidad.

### **2. ¿ESTÁ CONSIDERADA UNA TECNOLOGÍA SANITARIA (TS) EMERGENTE PROPUESTA PARA SU PRIORIZACIÓN Y EVALUACIÓN DENTRO DE LA COMISIÓN DE PRESTACIONES ASEGURAMIENTO Y FINANCIACIÓN (CPAF) DE LA SUBDIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y COHESIÓN DEL MSSSI?**

No ha sido propuesta, ni por tanto priorizada para evaluación, ni en 2015, ni en 2016.

### **3. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS?**

Si. Informe de evaluación de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad.

Efectividad terapéutica y seguridad de la radioembolización con microesferas marcadas con Itrio 90 en tumores hepáticos: Revisión sistemática y Meta-análisis. IPE 2016/74. Asensio del Barrio, C., Carmona Alférez, R., Sarría Santamera, A., Fernández Ramos, A. Madrid, octubre de 2016.

No hemos encontrado publicaciones de los ensayos clínicos recogidos en este informe con posterioridad a su publicación.

### **4. ALGUNOS ASPECTOS A DESTACAR REGOGIDOS DEL INFORME MENCIONADO**

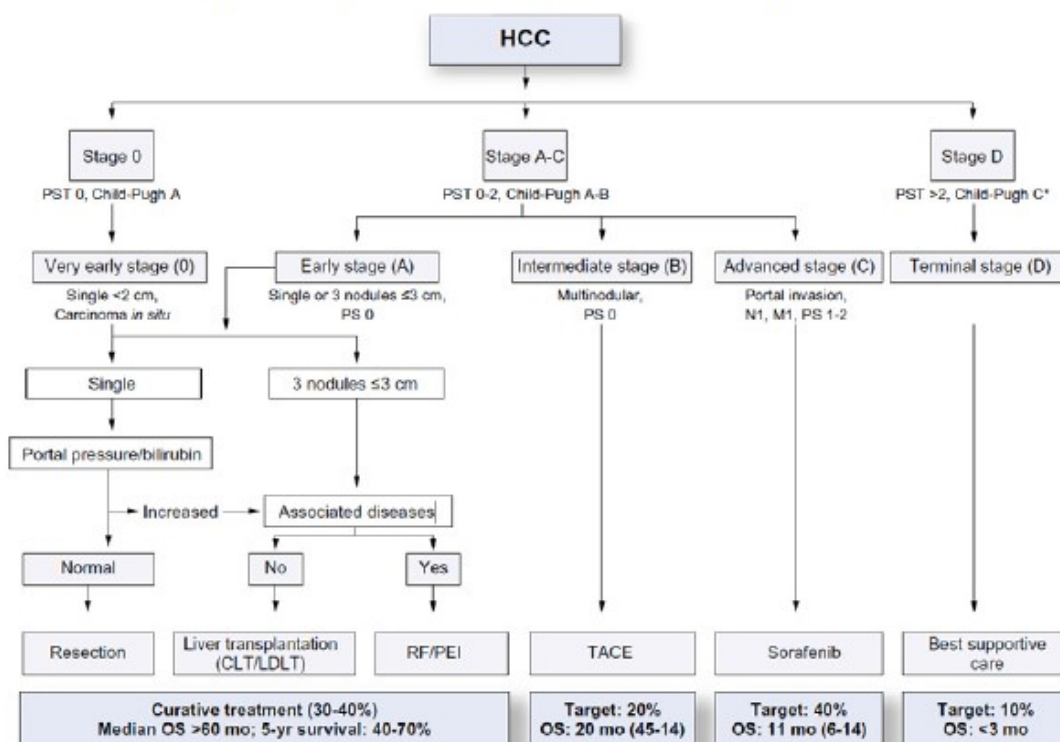
La radioembolización con Itrio-90 (RE-Y90) se presenta como una alternativa terapéutica prometedora frente a los tratamientos loco-regionales aceptados en la práctica clínica. Numerosos resultados apoyan el uso de la RE-Y90 en pacientes con tumores hepáticos no candidatos a tratamiento curativo pero la ausencia de datos de ensayos prospectivos, randomizados y comparativos con otras formas terapéuticas, mantiene la incertidumbre sobre su

efectividad y seguridad. Por ello la RE no se encuentra incluida aún en las guías de práctica clínica y se aconseja su uso y evaluación en el contexto de ensayos clínicos.

## Carcinoma hepatocelular

De acuerdo a la clasificación BCLC, se establecen cinco estadios tumorales para pacientes con CHC. Para cada uno de ellos, se recomienda un tratamiento diferente.

Figura 1. Algoritmo de la BCLC para el carcinoma hepatocelular



Tomada de EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48:599-641. PEI=inyección percutánea de etanol, TACE=quimioembolización transarterial, RFA=ablación por radiofrecuencia.

Un grupo especial es el de pacientes con trombosis venosa portal (TVP), que se estima afectaría a un 25-35 %, y según las guías de la AASLD y la EASL-EORTC se clasificarían como estadio avanzado, candidatos a sorafenib pero no a TACE. Otro grupo especial sería el de pacientes con 3 o más nódulos hepáticos y con tamaño > 120 mm de diámetro mayor, pues se ha constatado que la carga de enfermedad afecta a la efectividad de la TACE. Para estos dos grupos de pacientes podría estar indicada la RE-Y90. También, y a pesar del consenso general para utilizar sorafenib en CHC avanzado, cuando la invasión vascular es mínima se podrían considerar la TACE y la RE-Y90 como opciones válidas<sup>43</sup>. En la actualidad aún están en marcha varios ensayos clínicos en los que se compara TACE con RE-Y90, y RE-Y90 sola o con sorafenib frente a sorafenib solo<sup>44</sup>.

## Colangiocarcinoma intrahepático

El colangiocarcinoma intrahepático (CCH) es el segundo tumor primario hepático en frecuencia (alrededor de un 10-20 % de todos los primarios), originado en el epitelio de los conductos



biliares y de muy mal pronóstico a no ser que se realice extirpación quirúrgica o trasplante hepático<sup>45</sup>. También podrían ser curativos los tratamientos ablativos locales con RFA o microondas en tumores de menos de 3 cm y siempre que quede un margen libre de enfermedad. Sin embargo, las etapas iniciales del tumor suelen cursar de forma silente, de manera que cuando se diagnostica, la cirugía ya no suele ser una opción y son necesarios otros tratamientos. Nuevas terapias ensayadas en estos pacientes combinan estos quimioterápicos con agentes biológicos como el cetuximab o bevacizumab. Ante este mal pronóstico, en los casos de tumores confinados al hígado, se han propuesto otras alternativas terapéuticas de menor toxicidad y que parece presentar mejores resultados como la cTACE, la DEB-TACE y la RE-Y9047-49.

### Metástasis hepáticas

Las metástasis son las lesiones malignas intrahepáticas más frecuentes. Debido a la circulación portal, el hígado es el órgano al que con más frecuencia se diseminan los tumores por vía hematógena. De hecho, las metástasis hepáticas llegan a producirse en hasta el 25% de pacientes con cáncer, y están presentes en la mayoría de las personas que fallecen por cáncer. Procedentes de tumores primarios colorrectales, de mama, pulmón, páncreas, esofágicos, neuroendocrinos, entre otros, son, con gran frecuencia, la causa de muerte de estos pacientes.

La mayor parte de los casos de pacientes con metástasis hepáticas no son candidatos a cirugía, bien por el número de lesiones, o por la alta probabilidad de presencia de micrometástasis difusas, por la existencia de contraindicaciones a la cirugía o porque la resección dejaría una reserva hepática funcional insuficiente, de ahí que sean necesarios otros procedimientos terapéuticos.

El cáncer de mama es tumor más frecuente en mujeres en todo el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer. Alrededor de la mitad de pacientes con enfermedad diseminada tiene lesiones hepáticas<sup>64</sup>. El tratamiento de estas metástasis debería combinar la resección quirúrgica junto a otros tratamientos como QT sistémica y terapias loco-regionales, pues la cirugía sola parece que no incrementa la supervivencia y las recurrencias hepáticas serían frecuentes. Hay un grupo específico de pacientes con metástasis extrahepáticas que se mantienen estables con QT mientras que las metástasis hepáticas continúan su progresión. Este grupo podría beneficiarse de las terapias locales sobre el hígado, incluyendo la RE, TACE o RFA.

### Situación de autorización y uso de la RE-Y90

La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU aprobó el uso de las microesferas de vidrio (TheraSphere®) en diciembre de 1999 para el tratamiento del CHC irresecable o como tratamiento neoadyuvante a la cirugía o al trasplante, y en 2007 ampliaron su uso a pacientes con CHC con trombosis de la porta en los que está contraindicada la realización de la mayoría de los procedimientos terapéuticos embólicos mientras que TheraSphere® se ofrece como una alternativa segura<sup>81,82</sup>. La FDA lo aprobó bajo una HDE (Humanitarian Device Exemption: está demostrada su seguridad y probable beneficio clínico pero la efectividad en distintas indicaciones no está establecida). En EEUU existen más de 200 centros donde se utiliza la RE.

En la Unión Europea y en Canadá, TheraSphere® se utiliza para el tratamiento de tumores



hepáticos en pacientes en los que, entre otras circunstancias, se haya podido colocar de forma adecuada el catéter en la arteria hepática. También están disponibles en otros países como Turquía, Egipto, Arabia Saudí, India, Kuwait y Sudáfrica.

Las microesferas de resina (SIR-Spheres®) fueron autorizadas por la FDA en marzo de 2002 únicamente para el tratamiento de metástasis hepáticas irreseccables de CCR junto con QT adyuvante intrahepática con floxuridina. Otra indicación autorizada de las SIR-Spheres®, en casos excepcionales, es la terapia neoadyuvante a cirugía o a trasplante en pacientes con CHC no operable. Fuera de EE.UU. se emplean casi exclusivamente las microesferas de resina, y su uso está aprobado para el tratamiento de tumores hepáticos no operables en la Unión Europea (Marca CE), Australia, Argentina (ANMAT), Brasil y varios países de Asia, así como Turquía, India y Singapur. El producto también se suministra para este mismo uso a otros países como Hong Kong, Israel, y Nueva Zelanda.

En España, esta tecnología terapéutica comenzó a utilizarse en el año 2003, en la Clínica Universidad de Navarra. Actualmente, otros centros también aplican este procedimiento; entre ellos, el hospital universitario Lozano Blesa de Zaragoza; La Paz, Gregorio Marañón y Puerta de Hierro, en Madrid; La Fé, en Valencia; y El Clínico, en Barcelona. Hasta la fecha, la RE-Y90 no aparece como tal procedimiento en la Cartera de Servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.

### Conclusiones para la práctica clínica

1. La evidencia científica disponible sobre la efectividad y seguridad de la RE-Y90 con microesferas marcadas con Y-90 se basa en un número limitado de estudios comparativos entre RE-Y90 y el tratamiento estándar, de los cuales la mayoría de ellos son no randomizados; el resto son cohortes no comparativas. Todos ellos, con un número pequeño de pacientes.
2. Establecer criterios uniformes en todo lo relativo al uso de la RE-Y90, a su valoración de la respuesta tumoral y medición de las mismas variables de resultado, facilitaría la comparabilidad de resultados entre centros y la generación de conclusiones sólidas sobre la seguridad y efectividad de esta tecnología.
3. La RE-Y90 es un procedimiento terapéutico seguro mediante el cual se administra una alta dosis de radiación sobre las lesiones tumorales hepáticas evitando, en gran medida, la irradiación del resto del tejido hepático sano.
4. La RE-Y90 es bien tolerada, incluso en pacientes que han sido previamente sometidos a otros tratamientos y en los que la enfermedad hepática haya podido progresar.
5. La evidencia muestra que la RE-Y90 sería un procedimiento comparable a la TACE en cuanto a efectividad y seguridad en pacientes con CHC en estadio intermedio.
6. La RE-Y90 contribuiría a aumentar la supervivencia de pacientes con CHC, ligeramente por encima de la supervivencia lograda con otros tratamientos.
7. La RE-Y90 podría ser la opción más efectiva en pacientes con CHC avanzado con TVP o función hepática comprometida, que tienen poca tolerancia a la TACE o en los que está contraindicada.
8. Otras indicaciones de la RE-Y90 en pacientes con CHC o con metástasis hepáticas de CCR



serían reducir el tamaño y el estadio tumoral (downstaging) actuando como terapia puente, convirtiendo al paciente en candidato a tratamiento curativo, bien trasplante, resección o RFA, y al prolongar el tiempo hasta la progresión, poder mantener al paciente en lista de espera para trasplante.

9. La RE-Y90 estaría indicada en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal, mama y NETs y en pacientes con CCIH no candidatos a otros tratamientos, por su relativa efectividad junto a un buen perfil de seguridad.
10. Se destacan como ventajas de la RE-Y90 frente a otras terapias loco-regionales, su alta aceptación y tolerabilidad por parte de los pacientes, el hecho de no requerir ingreso hospitalario y que su uso no se ve limitado por factores propios del tumor como el tamaño, localización, forma o número de lesiones, ni tampoco por otras comorbilidades del paciente, y todo ello junto a un adecuado perfil de seguridad
11. La utilización de la RE-Y90 requiere de un equipo multidisciplinar de profesionales con suficiente experiencia y en centros de referencia que evalúen la idoneidad en la selección de los pacientes candidatos a la misma y que posibilite alcanzar los máximos beneficios que esta terapia puede ofrecer y con la máxima seguridad. Entre los profesionales deben incluirse hepatólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas, médicos nucleares, personal de enfermería.
12. Es imprescindible una correcta selección de los pacientes y ajustarse al protocolo de planificación de la RE-Y90 y administración de las microesferas para optimizar el riesgo/beneficio de este tratamiento.
13. Se espera que los ensayos clínicos en marcha puedan aportar, en un plazo razonable de tiempo, nuevos datos sobre la efectividad, calidad de vida y seguridad de la RE-Y90 en pacientes con CHC, CCIH y con metástasis hepáticas de CCR, y que se establezcan sus beneficios frente a otros tipos de tratamiento loco-regional y/o sistémico para determinar su utilidad en los algoritmos terapéuticos de estos tumores y, con ello, definir el papel de la RE-Y90 en la práctica clínica.

### Recomendaciones para futuras investigaciones

1. Futuras investigaciones deberían incluir estudios comparativos bien diseñados entre RE-Y90 y DEB-TACE puesto que parece que los resultados de ésta superan a los de la cTACE además de tener la ventaja de no necesitar ingreso hospitalario.
2. Son necesarios ensayos clínicos prospectivos, randomizados, controlados y de suficiente tamaño muestral que analicen la efectividad y seguridad de la RE-Y90, sola o combinada con otros tratamientos, en comparación a las terapias intra-arteriales y/o los quimioterápicos sistémicos actuales en pacientes con metástasis hepáticas de tumores primarios de CCR, mama, NETs y melanoma.
3. En los futuros estudios a realizar sería recomendable incluir, además de supervivencia global y mortalidad, las medidas de resultado tiempo hasta la progresión y tiempo hasta la progresión hepática, y la respuesta tumoral, además de su seguridad para poder elaborar recomendaciones basadas en una evidencia científica rigurosa.
4. Quedan por definir si determinadas poblaciones concretas podrían beneficiarse de la RE-Y90 como primera línea terapéutica o de rescate.
5. Los nuevos estudios deberían analizar la repercusión de la RE-Y90 solo o combinada con



otros tratamientos en la calidad de vida de los pacientes y sus preferencias.

6. En este contexto en el que para algunas indicaciones clínicas parecen alcanzarse resultados muy similares entre diversos tratamientos, se hace imprescindible realizar análisis de costes (análisis coste-efectividad y coste-beneficio) y estudiar el impacto que sobre el coste individual de cada tratamiento tiene el ingreso hospitalario, necesario para la administración de algunos procedimientos o el requerido cuando se producen complicaciones o eventos adversos severos.

En el anexo se replican las tablas con la información de los ensayos clínicos que están en curso, su finalización mejorará el conocimiento sobre la efectividad de esta TS y la selección de pacientes susceptibles de beneficiarse.

## 5. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

Esta TS cumple los criterios para ser presentada en la Comisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Principado de Asturias, ya que es una nueva tecnología que representa una modificación de la cartera autorizada de servicios de la Comunidad Autónoma, además de no estar incluida en la cartera de servicios del SNS.

Sería muy importante documentar la adecuación de esta TS para Asturias: indicaciones de utilización, número de pacientes susceptibles de beneficiarse de la TS, situación y valoración de las TS alternativas a la RE-Y90 que se están utilizando en relación con supervivencias obtenidas u otros resultados que se encuentren disponibles, valoración del equipo profesional, etc.

Sería muy interesante establecer los contactos con los centros hospitalarios españoles que están realizando este tratamiento para conocer sus experiencias y resultados, a la vez que compartir conocimientos.

La OETSPA conjuntamente con la Dirección Económica del SESPA podría realizar una estimación de los costes incrementales que resultarían de la aplicación de esta TS.





## ANEXO: ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA: PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS

En este ANEXO se presentan tabuladas las principales características de algunos de los ensayos clínicos más importantes sobre RE-Y90 en tumores hepáticos primarios o metastásicos, que se encontraban en desarrollo en julio de 2016.



## Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con CHC, en marcha (a fecha de 31/07/2016)

ESTUDIO País, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos.	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
<b>YES-P</b> Ensayo clínico fase III. Randomizado. Multicéntrico (24 centros, en Europa). Protocol TS-104 / NCT01887717. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de TheraSphere frente a Sorafenib en CHC no resecable con TVP.	N=350 CHC avanzado con TVP. ECOG 0-1, Child-Pugh A. Afectación unilobar. Esperanza de vida > 3 meses. No mts extrahepáticas. No Sorafenib durante más de 4 semanas en los 2 meses previos. No RT externa previa. No trasplante previo.	CHC avanzado no resecable con trombosis venosa portal.	RE con microesferas TheraSphere.	Sorafenib.	Supervivencia global.	Tiempo hasta la progresión (según RECIST, mRECIST y criterios EASL). Tiempo hasta la progresión sintomática. Tiempo hasta el empeoramiento de la TVP. Respuesta tumoral (según RECIST, mRECIST y EASL) Calidad de vida (Patient outcome report, Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT-hep). Seguridad (Eventos adversos según la CTCAE v4.0).
<b>STOP-HCC</b> Ensayo clínico, prospectivo, fase III. Randomizado. Multicéntrico (40 centros, en el mundo). Protocol TS-103 / NCT01556490. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de TheraSphere previo a Sorafenib frente a solo Sorafenib.	N=400 ECOG 0-1, Child-Pugh ≤ 7 puntos, bilirrubina ≤ 2 mg/dl, ALT y AST < 5 ULN (límite superior normal), creatinina ≤ 1,5 ULN. Uni o bilobar. No candidatos a tratamientos curativos. No TVP. No mts extrahepáticas.	CHC no resecable.	RE con microesferas TheraSphere previo a Sorafenib.	Sorafenib.	Supervivencia global.	Tiempo hasta la progresión (según RECIST v1.1). Respuesta tumoral. Tiempo hasta la progresión sintomática. Calidad de vida (FACT-hep). Tiempo hasta la progresión no tratable. Seguridad.
<b>TRACE<sup>3d</sup></b> Holanda. Ensayo pragmático, multicéntrico, controlado y randomizado. NCT01381211. Randomización: por proceso de minimización, que será estratificado por centro de tratamiento. Se realizará un análisis por intención de tratar. Tiempo de seguimiento: 2 años. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de la TACE vs RE-Y90 en pacientes con CHC en estadio intermedio.	N=140 ECOG 0-1, Child-Pugh A o B, sin metástasis extrahepáticas, sin TVP y esperanza de vida > 3 meses.	CHC estadio intermedio (BCLC B).	RE con microesferas TheraSphere.	DEB-TACE (doxorubicina, un máximo de 150 mg por sesión).	TTP.	TTLP. Supervivencia global. Respuesta tumoral, de acuerdo a los criterios mRECIST. Se recogerán los EA y toxicidad de acuerdo a la CTCAE v4.0. Se medirá la Calidad de vida mediante los cuestionarios EQ-5D, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18 y SF-HLQ. Coste-efectividad considerando costes de tratamiento y días de ingreso hospitalario.

**Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con CCIH, en marcha (a fecha de 31/07/2016)**

ESTUDIO País, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
<b>Alemania</b> Estudio piloto prospectivo, randomizado. Un solo centro. Cálculo de dosis de Itrio-90: BSA.	N=24, 12 en cada grupo.  Pacientes $\geq$ 18 años con CCIH confinado al hígado, con al menos una lesión medible en RM, ECOG=0-1, carga tumoral $\leq$ 50% y función hepática conservada (Child-Pugh A y B), que no sean candidatos a tratamiento curativo.  Seguimiento a las 4 y 12 semanas y después, cada 3 meses.	CCIH	RE con SIR-Spheres. Si progresión y no hay contraindicaciones, se podrá repetir la RE una vez más en cada lóbulo. Si hay contraindicaciones, podrá pasar a recibir TACE.	DEB-TACE Con beads de 100-300 micras. 150 mg de doxorubicina. Se podrá repetir cada 6 semanas.	Supervivencia libre de progresión.	Respuesta tumoral según criterios mRECIST, basado en RM. Calidad de vida. Supervivencia global TTP.

## Ensayos clínicos controlados y randomizados sobre RE en pacientes con metástasis hepáticas de CCR, en marcha (a fecha de 31/07/2016)

ESTUDIO	País, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos.	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
<b>EPOCH</b>	Ensayo clínico fase III. Randomizado. Multicéntrico (30 centros, en Europa). Protocol TS-102 / NCT01483027. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de TheraSphere junto a QT en segunda línea frente a QT sola, tras progresión por fracaso previo de la QT de primera línea.	N=350 Fracaso previo de la QT de primera línea. ECOG 0-1, Uni o bilobar. Fracaso previo de la QT de primera línea. Afectación ≤ 50% del volumen hepático total. Creatinina ≤ 2,0 mg/dl; bilirrubina 1,2 x límite superior normal; albúmina ≥ 2,0 g/dl; neutrófilos ≥ 1.200/mm <sup>3</sup> . No mts extrahepáticas. No HPT ni cirrosis. No ascitis. No VEGF en los 28 días previos. No otros tratamientos locales previos.	Metástasis hepáticas de CCR	RE con microesferas TheraSphere + platino o irinotecan. QT de segunda línea: oxaliplatino o irinotecan.	Sólo QT: oxaliplatino o irinotecan.	Supervivencia libre de progresión de acuerdo a los criterios RECIST v1.1.	Supervivencia global. Tiempo hasta la progresión sintomática. Supervivencia libre de progresión hepática. Respuesta tumoral. Calidad de vida (Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-C). Seguridad (Eventos adversos según la CTCAE v4.0).
<b>SIRFLOX<sup>275</sup></b>	Ensayo controlado, randomizado. Multicéntrico, con al menos 35 centros participantes de Australia, Nueva Zelanda, Israel, EEUU y Europa. NCT00724503. Fecha de registro: 25/07/2008. Análisis por intención de tratar. Randomización: se realiza utilizando el método de minimización. Objetivo: Estudiar la eficacia de la RE para el tratamiento de metástasis hepáticas de CRC con o sin evidencia de enfermedad extrahepática como primera línea de tratamiento.	N=450 Pacientes con mts hepáticas de CCR no candidatos a cirugía ni a ablación local con intención curativa, con mts extrahepáticas o sólo hepáticas (o limitada afectación extrahepática*), > 18 años, WHO 0-1, buena función hepática y renal, hematología normal, esperanza de vida ≥ 3 meses y que no hubieran recibido QT previa para las metástasis. *menos de 5 nódulos pulmonares de ≤ 1 cm o un único nódulo de ≤ 1,7 cm, y afectación ganglionar de un único área anatómica < 2 cm.	Metástasis hepáticas de CCR	mFOLFOX6 + RE con SIR-Spheres como primera línea de tratamiento ± bevacizumab	mFOLFOX6 sola ± bevacizumab	Supervivencia libre de progresión (PFS).	Supervivencia libre de progresión hepática, Supervivencia global Tasa de respuesta tumoral (RECIST v1.0, mediante CT). Tasa de recurrencia hepática y extra-hepática, tasa de resección hepática, Calidad de vida relacionada con la salud. Los eventos adversos se medirán según CTCAE v3.0. Seguimiento de los pacientes hasta su fallecimiento o hasta al menos un periodo de 5 años.



ESTUDIO País, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos.	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variabes secundarias
<p><b>FOXFIRE<sup>276</sup></b> Inglaterra. Ensayo de fase III, abierto, controlado y randomizado. Multicéntrico, 34 centros. ISRCTN83867919. Fecha de inicio: febrero de 2012. Objetivo: comparar seguridad y eficacia de la RE junto a QT como <b>primera línea de tratamiento</b> frente a QT sola en pacientes con mCCR. Hipótesis: <b>añadir la QT radiosensibilizante</b> (OxMdG: oxaliplatino, 5-fluorouracilo y ácido folínico) a la RE como tratamiento de primera línea de metástasis hepáticas de CCR mejora los resultados clínicos.</p>	<p>N=490 Pacientes con mts hepáticas de CCR no candidatos a cirugía ni a ablación local con intención curativa, &gt; 18 años, WHO de 0-1, buena función hepática, renal y hematología normal, esperanza de vida &gt; 3 meses, que no hubieran recibido QT por las metástasis.</p>	Metástasis hepáticas de CCR	OxMdG + 1 sesión de RE con SIR-Spheres como primera línea de tratamiento <b>± bevacizumab o cetuximab</b> (a partir del 7.º ciclo, por posibles interacciones con el efecto radioterápico)	OxMdG sola (oxaliplatino, 5-FU y ácido folínico) <b>± bevacizumab o cetuximab</b> (a partir del 1.º ciclo)	Supervivencia global.	Supervivencia libre de progresión (PFS). PFS específica hepática. Respuesta tumoral. Los EA se valorarán según el CT-CAE v3.0. Los PROs, de acuerdo al EORTC QLQ-C30 y al EORTC QLQ-LMC21. La calidad de vida se mide por el EQ-5D. Coste-efectividad: cuestionario de evaluación económica que se pasa en el momento inicial y al año para estudiar los beneficios de aplicar la RE.
<p><b>FOXFIREGlobal<sup>TM</sup> trial<sup>277,278</sup></b> Fecha prevista de finalización: dic-2014. Se está desarrollando en Australia, Nueva Zelanda, Asia, Europa, Oriente Medio y EEUU. Ensayo controlado, randomizado, multicéntrico. RE como primera línea de tratamiento. En algunos pacientes, además, se utilizará el bevacizumab. Objetivo: estudiar la eficacia de la RE junto a QT frente a la QT sola en pacientes con metástasis hepáticas de CCR.</p>	<p>Pacientes con mts hepáticas de CCR no operables. Es una continuación del SIR-FLOX, con criterios de selección de pacientes similares tanto al SIRFLOX como al FOXFIRE para poder unificar las muestras y tener una población mayor con la que obtener resultados con suficiente potencia estadística.</p>	Metástasis hepáticas de CCR	mFOLFOX6 + RE con SIR-Spheres <b>± bevacizumab</b>	mFOLFOX6 sola <b>± bevacizumab</b>	Tiempo hasta la progresión (TTP).	Tiempo hasta la progresión hepática (TILP). Supervivencia global. Respuesta global al tratamiento siguiendo los criterios mRECIST. Toxicidad y eventos adversos. Calidad de vida. Costes relacionados con el tratamiento.





ESTUDIO País, número de centros, periodo de estudio, diseño, objetivos.	Pacientes: N Criterios de inclusión/exclusión	Tipo de tumor	Grupo de intervención	Grupo control	Variable primaria de resultado	Variables secundarias
<p><b>inSIRT</b> Ensayo fase II. NCT01098422. Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de RE con esferas de resina junto a QT en <b>segunda línea</b> frente a QT sola, tras progresión por fracaso previo de la QT de primera línea.</p>		Metástasis hepáticas de CCR	RE con SIR-Spheres			
<p><b>SIR-step</b> Ensayo fase III. NCT01895257 Objetivo: comparar la efectividad de la RE en combinación con QT de mantenimiento en pacientes con metástasis hepáticas de CCR con enfermedad estable tras QT de primera línea.</p>		Metástasis hepáticas de CCR	RE con SIR-Spheres con 5FU/LV ± bevacizumab	5FU/LV ± bevacizumab		