

Estudio retrospectivo de radioterapia estereotáxica en hepatocarcinoma: Experiencia de 5 años en una institución de Hispanoamérica

Maximiliano Fuentealba C.^{1,a,*}, Francisco Larsen E.^{2,4}, Sebastián Sole Z.^{2,4}, Isidora King M.², Fanny Peterman-Rocha^{3,b,c}, Claudio V. Sole^{2,4}.

¹Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

²Departamento de Oncología y Radioterapia, Clínica IRAM. Santiago, Chile.

³Centro de Investigación Biomédica, Universidad Diego Portales. Santiago, Chile.

⁴Facultad de Medicina Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.

^aResidente Programa de Especialidad en Radioterapia Oncológica.

^bNutricionista MSc. en Nutrición Humana.

^cPhD en Salud Pública.

Retrospective Study of Stereotactic Radiotherapy in Hepatocellular Carcinoma: A 5-Years Experience in a Hispanic-American Institution

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (HCC) es una de las principales causas de mortalidad oncológica. La radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) es una alternativa prometedoras en pacientes inoperables o no candidatos a otras terapias. **Objetivo:** Caracterizar a los pacientes con HCC tratados con SBRT en la Clínica IRAM (Chile) y evaluar la respuesta imagenológica a los 3 meses. De forma secundaria analizar la supervivencia global (SG) y la toxicidad. **Materiales y Método:** Estudio retrospectivo de pacientes tratados con SBRT desde junio 2016 a septiembre 2022. Los pacientes no fueron candidatos a otras terapias locoregionales. Se registraron características clínicas, demográficas, respuesta imagenológica con criterios mRECIST y LIRADS-TRA (v.2018), supervivencia global (SG), y toxicidad al tratamiento. **Resultados:** Se realizaron 63 tratamientos en 57 pacientes (edad mediana 68,6 años). La mediana del tamaño tumoral fue de 5,5 cm (rango 0,95–13 cm), con el 89% de los casos en estadios Barcelona Clinic Liver Cancer B-C. La respuesta imagenológica a los 3 meses fue del 93% (39,5% completa, 46,5% parcial). La SG a 12 meses fue del 65,2% (IC 95%: 50,9–76,6), con una mediana de 10,8 meses. El tamaño tumoral se asoció significativamente con peor SG (HR 3,4; $p < 0,01$). La toxicidad fue manejable, con eventos $\geq G3$ en 9,1% de los pacientes. **Conclusión:** La SBRT es una opción segura y efectiva, con altas tasas de respuesta tumoral incluso en pacientes con estadios intermedios y avanzados de HCC. Este estudio refuerza la necesidad de un enfoque multidisciplinario y respalda la inclusión de la SBRT como parte del tratamiento.

*Correspondencia: Maximiliano Fuentealba Candia / mfuentealbacandia@gmail.com Santiago, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 10 de enero de 2025.
Aceptado: 04 de abril de 2025.

Palabras clave: Carcinoma Hepatocelular; Neoplasias Hepáticas; Radiación; Radiocirugía.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer-related mortality. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a promising alternative for inoperable patients or those not eligible for other locoregional therapies. **Aim:** To characterize patients with HCC treated with SBRT at the Clínica IRAM (Chile) and to evaluate imaging responses at 3 months. Secondly, we aim to analyze overall survival (OS) and treatment toxicity. **Materials / Methods:** This retrospective study included patients treated with SBRT between June 2016 and September 2022. Patients were not candidates for other locoregional therapies. Clinical and demographic characteristics, imaging responses based on mRECIST and LIRADS-TRA (v.2018) criteria, overall survival (OS), and treatment toxicity were recorded. **Results:** A total of 63 treatments were performed on 57 patients (median age: 68.6 years). The median tumor size was 5.5 cm (range: 0.95-13 cm), with 89% of cases classified as Barcelona Clinic Liver Cancer B-C stages. The imaging response rate at 3 months was 93% (39.5% complete and 46.5% partial). The 12-month OS rate was 65.2% (95% CI: 50.9-76.6), with a median survival of 10.8 months. Tumor size was significantly associated with worse OS (HR 3.4; $p < 0.01$). Toxicity was manageable, with grade ≥ 3 events in 9.1% of patients. **Conclusion:** SBRT is a safe and effective option with high tumor response rates, even in patients with intermediate and advanced HCC stages. This study underscores the importance of a multidisciplinary approach and supports the inclusion of SBRT as a real integral treatment option in HCC.

Keywords: Carcinoma, Hepatocellular; Liver Neoplasms; Radiosurgery; Radiation.

El carcinoma hepatocelular (HCC) es el tumor hepático primario más frecuente, representando una de las principales causas de carga oncológica a nivel global¹. Es la tercera causa de mortalidad relacionada con cáncer y ocupa el séptimo lugar en prevalencia mundial². En Chile, el HCC es el séptimo cáncer en términos de mortalidad y el décimo en incidencia³.

El tratamiento del HCC se basa en un enfoque escalonado según el estadio de la enfermedad. La cirugía y el trasplante hepático son las únicas opciones curativas, reservadas para pacientes

seleccionados en estadios tempranos, clasificados como Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 0-A. Sin embargo, solo un 30% de los pacientes son candidatos a estos tratamientos curativos⁴.

Para pacientes en los que los tratamientos curativos están contraindicados o que presentan estadios intermedios o avanzados (BCLC B o C), se dispone de terapias locales como la radiofrecuencia (RFA) y la ablación por microondas (MWA), así como terapias intraarteriales, como la embolización transarterial (TAE), la

quimioembolización transarterial (TACE) y la radioembolización (TARE). En los estadios avanzados, se incorpora la terapia sistémica y el manejo paliativo^{5,6}.

Inicialmente, la radioterapia (RT) se utilizó exclusivamente con intención paliativa, mediante irradiación a todo el órgano. Esto se debía a las complicaciones potenciales de la RT; como la enfermedad hepática inducida por radiación (RILD) y otras toxicidades asociadas al tratamiento^{7,8}. Sin embargo, los avances tecnológicos en el diagnóstico por imágenes y en las técnicas de administración de radiación han impulsado la implementación de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en el manejo del HCC. La SBRT permite administrar altas dosis de radiación de manera precisa, con un gradiente de dosis pronunciado que protege el tejido hepático sano y los órganos vecinos⁹.

Según la clasificación BCLC, se han propuesto diferentes escenarios para incorporar la RT, ya sea como una alternativa a las terapias locales o como tratamiento concomitante con la terapia sistémica en pacientes no candidatos a cirugía⁶.

Estudios prospectivos y retrospectivos en etapas tempranas de HCC han demostrado que la SBRT es una terapia segura y efectiva, con resultados comparables a otras terapias ablativas, e incluso superior en ciertos escenarios^{10,11}. Actualmente, diversas guías clínicas internacionales, como las de ASTRO¹², ESMO¹³ y AASLD¹⁴, han incorporado la SBRT como parte del manejo terapéutico del HCC.

En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo i) caracterizar a los pacientes con HCC tratados con SBRT en la Clínica IRAM, y ii) evaluar la respuesta imagenológica a los tres meses mediante los criterios mRECIST y LIRADS-TRA (v.2018) como resultado primario. De forma secundaria, se evaluaron la supervivencia global (SG) a los 12 meses y la toxicidad asociada al tratamiento.

Materiales y método

Participantes

Este estudio retrospectivo incluyó a pacientes

con diagnóstico de HCC tratados con SBRT en Clínica IRAM (Santiago, Chile) entre junio de 2016 y septiembre de 2022.

El diagnóstico de HCC se realizó mediante anatomía patológica o a través de criterios imagenológicos LIRADS¹⁵, utilizando resonancia magnética y/o tomografía computarizada con contraste, dependiendo de la disponibilidad en las instituciones derivadoras.

Todos los casos fueron discutidos en los comités oncológicos de las instituciones de origen, determinándose el tratamiento con SBRT en pacientes con contraindicación para otras terapias locoregionales.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de HCC sin evidencia de enfermedad extrahepática, siguiendo los criterios iniciales del protocolo NRG/RTOG 1112¹⁶. Se incluyeron pacientes con o sin daño hepático crónico (DHC) de cualquier etiología, con función hepática adecuada o tolerable (CP hasta B7, plaquetas $\geq 50,000/\text{mm}^3$, HCC etapificado como BCLC 0-3 y un índice de desempeño ECOG de 0 a 2 antes del inicio del tratamiento.

Los criterios de exclusión fueron: presencia de enfermedad extrahepática y/o una clasificación de CP $\geq B8$.

Tratamiento

Tras la decisión del comité oncológico, los participantes fueron evaluados por un especialista en radio-oncología. Luego de firmar el consentimiento informado, recibieron instrucciones previas al tratamiento de RT.

El proceso de RT inició con un escáner de simulación (GE LightSpeed) con contraste, realizado en cuatro fases respiratorias (normal, inspiración, espiración y respiración lenta) con cortes de 1,25 mm y uso de compresión abdominal. Las lesiones objetivo y los órganos de riesgo fueron delineados mediante evaluación por pares antes de la planificación dosimétrica. Posteriormente, un comité de radioterapia revisó el volumen de tratamiento y la dosimetría para garantizar la precisión del plan.

Los tratamientos se realizaron en acelerado-

res lineales marca Varian, con dosis prescritas ajustadas a los objetivos del protocolo NRG/ RTOG 1112¹⁶, en un rango de 2.750 a 5.000 cGy administrados en cinco sesiones interdiarias, durante días hábiles. Previo a cada sesión, se realizó verificación diaria con imágenes de CBCT para garantizar la correcta administración del tratamiento.

Características de la población

Todos los datos se obtuvieron mediante la ficha clínica. Se registraron datos demográficos (sexo, edad), sociales (Hospital derivador) y clínicos (número de lesiones, ciclos de SBRT, tamaño de lesiones, etiologías, exámenes de laboratorio para evaluar CP, ECOG, BCLC. Finalmente se registraron niveles plasmáticos de alfafetoproteína, plaquetas, invasión macrovascular (MVI) y datos oncológicos (tratamientos previos, posteriores y dosis de radiación).

Análisis de datos

Se presentaron las características descriptivas y clínicas como mediana (edad, número de lesiones, tamaño de lesiones, dosis de radiación, niveles de alfafetoproteína, plaquetas) y como porcentajes (sexo, número de ciclos de SBRT, etiología, CP, ECOG, BCLC, MVI, respuesta al tratamiento, toxicidad).

Se realizó seguimiento clínico durante el tratamiento y controles a los 30 días posteriores al mismo.

La toxicidad aguda fue evaluada en los controles de seguimiento según los criterios de toxicidad RTOG/EORTC Radiation Toxicity Grading.

La respuesta imagenológica (resultado primario) fue evaluada a los tres meses posteriores al tratamiento según los criterios mRECIST y LIRADS-TRA (v.18), considerando tanto las lesiones tratadas como los pacientes.

La SG a los 12 meses se evaluó utilizando curvas generales de Kaplan Meier. Además, se realizó análisis multivariado de forma cruda de factores que afecten la SG y el control tumoral con método de regresión de Cox. Los datos son presentados en este caso como HR

con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (95% IC).

Todos los análisis fueron realizados en el programa estadístico Stata 18.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por comité de Ética Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente. Los participantes firmaron consentimiento informado para participar.

Resultados

Se realizaron 63 tratamientos en un total de 57 pacientes, de los cuales el 68% correspondía a hombres. En total, se trataron 98 lesiones, con una mediana de 1 lesión por paciente (rango 1-8).

La mediana de edad de los pacientes fue de 68,6 años (rango 38-85). El 63% de los pacientes fue derivado desde el sistema público de salud (n= 36). La mayoría de los pacientes (93%) recibió un único ciclo de SBRT (Tabla 1).

La mediana del diámetro mayor de las lesiones individuales tratadas fue de 5,5 cm (rango 0,95-13 cms). Al sumar el diámetro de todas las lesiones en cada paciente, la mediana fue de 6,8 cm (rango 0,95-32 cms).

El 88% de los pacientes presentó DHC, siendo las etiologías más frecuentes la enfermedad metabólica asociada al hígado graso en el 30% y el consumo de alcohol en el 18%. La mayoría de los pacientes tuvo una clasificación CP A (78,95%) y un índice de desempeño ECOG de 0-1 (98%). Según la clasificación BCLC, el 10,5% de los pacientes se encontró en estadio 0-A, el 50,8% en estadio B y el 38,6% en estadio C.

Los niveles de alfafetoproteína tuvieron una mediana de 31,8 ng/ml (rango 1,5-6820), con un 67,39% de los pacientes (n= 31) presentando niveles menores a 400 ng/ml. Las plaquetas mostraron una mediana de 116.500/mm³ (rango 33.000-465.000) antes del tratamiento y de 97.000/mm³ (rango 40.000-606.000) después del mismo. La MVI estuvo presente en el 13% de los pacientes (n= 7).

El 50,9% de los pacientes (n= 29) recibió algún tratamiento previo a la SBRT, siendo los más comunes los tratamientos embólicos como TACE

o TAE (62%, n= 18). Tres pacientes recibieron más de un curso de SBRT debido al tratamiento de nuevas lesiones. En cuanto al manejo posterior a la SBRT, se obtuvo información de 30 pacientes: el 63% (n= 19) no recibió manejo adicional, mientras que el 37% (n= 11) recibió algún tratamiento. El más frecuente fue la terapia sistémica (36%, n= 4), incluyendo sorafenib (n= 2) y atezolizumab + bevacizumab (n= 2). Otros tratamientos incluyeron trasplante hepático (27%, n= 3) y SBRT (27%, n= 3). Un paciente recibió terapia sistémica combinada con SBRT de manera secuencial. Los tres pacientes trasplantados estaban vivos al momento del seguimiento, con tiempos de 38, 10 y 4 meses desde la SBRT. La mediana de dosis de radioterapia fue de 35 Gy (rango 27,5-50 Gy) en cinco fracciones.

Se evaluó la respuesta al tratamiento en 43 pacientes mediante criterios imagenológicos. Un total del 86% (n= 37) presentó algún grado de respuesta, siendo completa en 39,5% (n= 17) y parcial en 46,5% (n= 20). Tres pacientes (6,9%) mostraron lesiones estables, mientras que otros tres (6,9%) presentaron progresión de la enfermedad. La tasa de respuesta imagenológica a los 3 meses fue del 93%.

La evaluación de cada lesión según los criterios mRECIST y LIRADS-TRA (v.2018) se realizó en 66 de las 98 lesiones tratadas. Esto reveló una respuesta imagenológica del 83%, con 42% de respuestas completas, 32% de respuestas parciales y 9% de estabilidad.

Se registró toxicidad en 44 pacientes. El 36,3% (n= 16) no presentó toxicidad, mientras que el 38,6% (n= 17) presentó toxicidad de grado 1, el 15,9% (n= 7) toxicidad de grado 2 y el 9,1% (n= 4) toxicidad de grado 3. Las toxicidades de grado 3 incluyeron trombocitopenia (n= 3) y úlcera duodenal (n= 1). Dos pacientes no pudieron completar el tratamiento, recibiendo solo tres de las cinco sesiones planificadas. El 96,5% de los pacientes completó el tratamiento.

Con una mediana de seguimiento de 9 meses (rango 0-58), 34 pacientes (58%) fallecieron. La mediana de SG fue de 10,8 meses (rango 0-28).

A los 12 meses, la SG (resultado secundario) fue del 65,2% (IC 95%: 50,9-76,6) (Figura 1).

En el análisis multivariado el tamaño tumoral (como variable continua) fue la única variable significativa asociada tanto con la respuesta al tratamiento (OR 2.9 [IC 1,1-5,3; p= 0.03]) como con la SG (HR 3,4 [IC 1,3-6,7; p<0,01]).

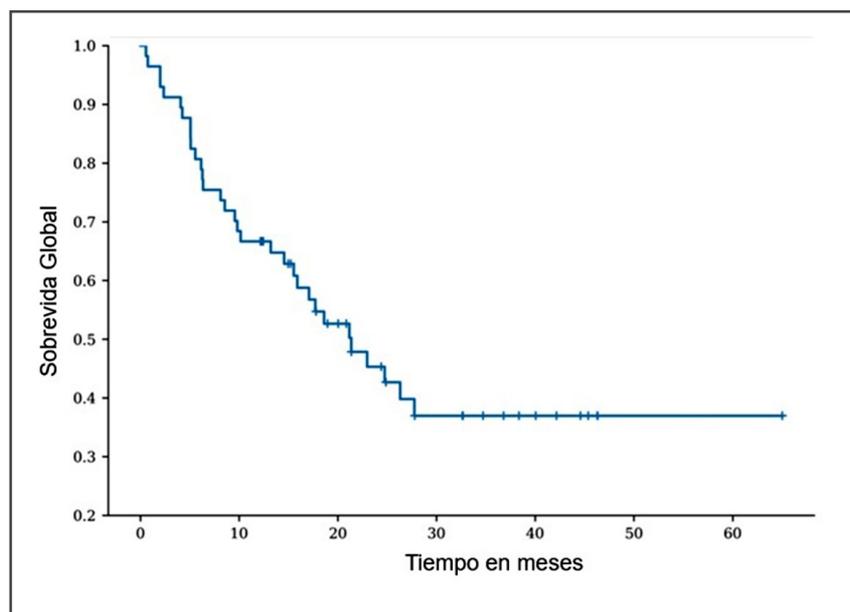


Figura 1: Curva de supervivencia de Kaplan Meier.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.

	N	Porcentaje (%)
N (pacientes)	57	100
Sexo	57	100
Hombre	39	68
Mujer	18	32
Nº lesiones (mediana)	1 (1-8)	
Edad (mediana)	68,6 (38-85)	
Centro Derivador	57	100
Sistema público	36	63
Sistema privado	21	37
Nº SBRT	57	100
1	53	93
2	3	5
3	1	2
Diámetro de lesión (mediana)	5,5 cms (0,95-13)	
Suma de lesiones (mediana)	6.8 cms (0,95-32)	
DHC	57	100
Si	50	88
No	3	5
Desconocido	4	7
Etiología DHC	50	100
MAFLD	15	30
OH	9	18
Otras	18	36
Sin causa	8	16
Child Pugh	57	100
A3-A4	45	79
B5-B7	12	21
ECOG	57	100
0	36	63
1	20	35
2	1	2
BCLC	57	100
0 – A	6	10
B	29	51
C	22	39

...continuación tabla 1.

	N	Porcentaje (%)
AFP (mediana)	31,8 (1,5 – 6820)	
AFP	46	100
<400	31	67
>400	15	33
Plaquetas previo al tratamiento (mediana)	116.500 (33.000- 465.000)	
Plaquetas previo al tratamiento	48	100
>100.000	29	60
99.999 – 75.000	11	23
74.999 – 50.000	6	13
49.999 – 25.000	2	4
Invasión Macrovascular	54	100
No	47	87
Si	7	13
Tto previo a SBRT	57	100
No	28	49
Si	29	51
Tto previo	29	100
1 RFA + TACE /TAE	3	5
2 RFA + TACE/TAE + Cirugía	1	2
3 TACE / TAE	18	31
4 TACE/ TAE + Sistémico	1	2
5 TACE/TAE+ Sistémico + SBRT	2	3
6 TACE/TAE + Cirugía	1	2
7 TACE/ TAE + SBRT	1	2
8 Cirugía	2	3
Tto post	30	100
Ninguno	19	63
Sistémico	4	13
Sistémico + SBRT	1	3
Trasplante	3	10
SBRT	3	10

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLE

Estudio retrospectivo de radioterapia estereotáxica en hepatocarcinoma: Experiencia de 5 años... - M. Fuentealba, et al.

...continuación tabla 1.

	N	Porcentaje (%)
Dosis (mediana)	35 Gy (27,5 – 50)	
Dosis	57	100
27.5 Gy	17	30
30 Gy	4	30
35 Gy	7	12
37.5 Gy	1	2
38.5 Gy	1	2
40 Gy	17	30
45 Gy	2	3
50 Gy	8	14
Respuesta por paciente	43	100
completa	17	39
parcial	20	47
estabilidad	3	7
progresión	3	7
Respuesta de cada lesión	66	100
completa	28	42
parcial	21	32
estabilidad	6	9
progresión	11	17
Toxicidad	44	100
G0	16	36
G1	17	39
G2	7	16
G3	4	9
Sobrevida a 3 m	57	100
Vivo	51	89
Fallecido	6	11

SBRT: Stereotactic Body Radiotherapy; DHC: Daño Hepático Crónico; MAFLD enfermedad metabólica asociada al hígado graso; OH: Alcohol ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer; AFP Alfetoproteína; Gy Grey.

Discusión

Este estudio presenta la primera serie publicada sobre el uso de SBRT en pacientes con HCC en Hispanoamérica, evidenciando resultados prometedores en términos de respuesta imagenológica y control tumoral.

Se observó una respuesta completa o parcial en el 86% de los pacientes, con una respuesta tumoral según criterios mRECIST y LIRADS-TRA (v.2018) del 93%. Estos resultados destacan la efectividad de SBRT, incluso en una población con tumores medianos y grandes (mediana de

tamaño de 5,5 cm) y estadios avanzados (BCLC B en el 51% y BCLC C en el 39%). Si el tratamiento hubiera sido aplicado exclusivamente en pacientes con estadios iniciales (BCLC 0-A), es probable que los resultados de respuesta tumoral y SG hubieran sido aún más favorables.

En comparación con un meta-análisis reciente de 19 estudios que reportó una mediana de tamaño tumoral de 2,8 cm (rango 1,3-5,3 cm¹¹, nuestra serie incluyó pacientes con tumores significativamente más grandes, lo que refleja la utilidad de SBRT en casos de HCC donde otras terapias locorregionales no son viables.

El protocolo utilizado en este estudio mantuvo criterios estrictos para seleccionar pacientes, incluyendo CP \leq B7 y ECOG 0-2, garantizando una función hepática adecuada tras el tratamiento y reduciendo el riesgo de toxicidades. Sin embargo, la variabilidad en las dosis prescritas (27,5-50 Gy) se debió a factores como el tamaño tumoral, la localización anatómica, la tolerancia a la radiación de órganos cercanos, y los constraints hepáticos.

En cuanto a las terapias sistémicas, el uso de sorafenib, empleado en tres pacientes antes del 2020, ya no es considerado estándar desde la publicación del estudio IMBrave150¹⁷, que demostró la superioridad de atezolizumab más bevacizumab. Aunque un paciente recibió este esquema tras la SBRT, la combinación de SBRT con inmunoterapia sigue siendo exploratoria debido a las limitaciones en la evidencia actual y el riesgo de toxicidad combinada^{18,19}.

Otro punto destacable de SBRT es su menor toxicidad financiera en comparación con otras terapias locorregionales, como TACE, que suelen requerir múltiples procedimientos, hospitalizaciones, y costos asociados^{20,21}. En nuestro estudio, el 56% de los pacientes presentó toxicidad grado 1-2, mientras que el 36% no experimentó toxicidad alguna. Comparativamente, SBRT presenta perfiles de toxicidad similares a RFA y significativamente mejores que TACE, con estudios como TRENDY reportando mayores tasas de toxicidad \geq grado 3 en pacientes tratados con TACE vs SBRT²³.

En relación con la SG, este estudio confirmó que el tamaño tumoral es un factor pronóstico significativo, lo que concuerda con lo reportado

en otros estudios y meta-análisis^{10,11}. La SG a los 12 meses fue del 65,2%, con una mediana de 10,8 meses, cifras similares a las reportadas en la literatura para tumores mayores a 5 cm (47-100%)¹¹. Aunque ligeramente inferior a la obtenida con atezolizumab y bevacizumab, nuestra sobrevida es superior al 55% alcanzado con sorafenib en pacientes con enfermedad avanzada e MVI. Se sugiere que la combinación de SBRT con inmunoterapia podría mejorar la SG hasta un 70%^{21,24}.

En el contexto de trasplante hepático, la única terapia curativa para HCC y DHC, la SBRT se perfila como una opción puente para prevenir la progresión tumoral en pacientes que no cumplen con los criterios de Milán o que enfrentan largas listas de espera debido a la escasez de órganos^{25,26,27}. En nuestra serie, tres pacientes tratados con SBRT fueron trasplantados con éxito, permaneciendo vivos al seguimiento. Sin embargo, se requiere un mayor tiempo de observación para evaluar su evolución a largo plazo en comparación con pacientes no trasplantados.

La versatilidad de SBRT permite su aplicación en todos los estadios del HCC, como tratamiento definitivo o paliativo. Su eficacia no parece estar influenciada por tratamientos previos, como se evidenció en este estudio, donde el 51% de los pacientes recibió terapia locorregional antes de la SBRT sin impacto en la respuesta imagenológica.

Al comparar SBRT con otras terapias locorregionales, como RFA y TACE, la evidencia muestra que SBRT ofrece un mejor control local (CL) en tumores mayores a 2-3 cm, con perfiles de toxicidad comparables a RFA y significativamente menores que TACE en estadios intermedios^{22,23,30}. Estudios como el de Comito, et al.³¹ respaldan el uso de SBRT como una opción de segunda línea, con mejores resultados en CL y progresión libre de enfermedad en pacientes con enfermedad residual luego de un TACE/TAE en comparación a un retratamiento con la misma terapia.

Un estudio reciente presentado en Radiotherapy and Oncology de Komiyama³², realizó una revisión sistemática y meta-análisis sobre SBRT vs TACE. Se incluyeron 5 estudios con 634 pacientes. Se evidenció una tasa equivalente de SG en ambas técnicas (HR 0,83 p 0,44), pero el CL fue superior

en SBRT ($p=0,006$). Este beneficio fue alcanzado en un menor tiempo de tratamiento, con solo un ciclo de tratamiento e incluyendo a pacientes con estadios intermedios y avanzados (MVI positivo).

El estudio prospectivo randomizado TROG 21.07 SOCRATES-HCC³³, actualmente en curso, podría definir un nuevo estándar de tratamiento al comparar SBRT con RFA y TACE en pacientes con HCC no operable, BCLC 0-A y tumores ≤ 8 cm. Los resultados de este estudio, esperados para 2025, podrían cambiar significativamente las guías terapéuticas en favor de SBRT.

El estudio tiene varias limitaciones. La primera es que al ser un estudio retrospectivo existen sesgos en el reclutamiento que influye en la distribución de sus características clínicas, sociales y demográficas. Otra limitación es en la pérdida de datos clínicos de algunos pacientes o malos registros por su naturaleza de ser retrospectivo, por lo que se requieren estudios prospectivos y aleatorizados para confirmar nuestros resultados.

Aunque el tamaño de la muestra es grande ($n=57$), puede no ser suficiente para identificar las variables o factores de riesgo que influyan en los resultados. La evaluación clínica por imágenes con criterios mRECIST y LIRADS-TRA (v.2018) tiene un valor limitado. Lo ideal sería contar con ambos para complementar la evaluación de la respuesta al tratamiento de forma más precisa. La dosis de radioterapia varió entre los pacientes, lo que podría influir en los resultados y dificultar la comparación de resultados en series con dosis más homogéneas.

Las principales fortalezas de nuestra investigación es que es el primero en Hispanoamérica sobre el uso de SBRT en HCC. Presenta resultados prometedores con un 93% de tasa de respuesta imagenológica en HCC, incluyendo características no tan favorables como tamaños medianos (mediana 5.5 cms) y BCLC B-C en un 89% con una toxicidad comparativamente baja ($\geq G3$ en 4 pacientes).

La gran mayoría de pacientes con HCC muere por progresión tumoral loco-regional. La mejoría de terapias hepáticas, incluyendo la RT tiene el potencial de mejorar el control hepático de la enfermedad, mejorar SG y la calidad de vida en HCC.

Aunque el HCC sigue siendo una enfermedad con alta mortalidad, este estudio respalda el uso

de SBRT como una herramienta efectiva, segura y versátil en su manejo, con potencial para mejorar el control tumoral, la sobrevida y la calidad de vida en pacientes con enfermedad locorregional o avanzada.

Conclusión

La SBRT se consolida como un tratamiento estándar en el manejo del HCC ofreciendo un alto CL comparable con otras terapias locorregionales. Su perfil de seguridad, caracterizado por bajas tasas de efectos adversos, junto con su efectividad en pacientes no candidatos a tratamientos quirúrgicos o locorregionales convencionales, respalda su inclusión como una opción terapéutica real en pacientes con HCC.

La disponibilidad de SBRT en nuestro país permite ofrecer esta alternativa avanzada, ampliando el espectro de opciones terapéuticas para pacientes con HCC, particularmente aquellos con tumores medianos y grandes, o en estadios intermedios y avanzados. Su implementación refuerza la necesidad de una evaluación multidisciplinaria en el manejo integral del HCC, promoviendo tratamientos personalizados que optimicen los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

Referencias

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018; 69(1): 182-236.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-249.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5.
4. Llovet J.M, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003; 362(9399): 1907-1917.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Hepatobiliary Cancers.2024.
6. Dawson LA. Overview: Where does radiation therapy fit in the spectrum of liver cancer local-regional therapies? *Semin Radiat Oncol*. 2011; 21(4): 241-246.
7. Stillwagon GB, Order SE, Guse C, Klein JL, Lechner PK, Leibel SA, et al. 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combinations: toxicity and response: A Radiation Therapy Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 17(6): 1223-1229.
8. Rim CH, Seong J. Application of radiotherapy for hepato-

- cellular carcinoma in current clinical practice guidelines. *Radiat Oncol J.* 2016; 34(3): 160-167.
9. Lewis S, Dawson L, Barry A, Stanescu T, Mohamad I, Hosni A, Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from infancy to ongoing maturity. *JHEP Reports.* 2022; 34(8): 100498.
 10. Safavi AH, Dawson LA, Mesci A. Do We Have a Winner? Advocating for SBRT in HCC Management. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2024; 45: 100740.
 11. Bae SH, Chun SJ, Chung JH, Kim E, Kang JK, Jang WI, et al. Stereotactic Body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: meta-analysis and international stereotactic radiosurgery society practice guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023; 118(2): 337-351.
 12. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022; 12(1): 28-51.
 13. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv238-i255.
 14. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD practice guideline on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2023; 78(6): 1922-1965.
 15. Cunha GM, Sirlin CB, Fowler KJ. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: LI-RADS. *Chin Clin Oncol.* 2020; 10(1): 3.
 16. Dawson LA, Winter K, Knox J, Zhu AX, Krishnan S, Guha C, et al. NRG/RTOG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC) (NCT01730937). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022; 114(5): 1057.
 17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): 1894-1905.
 18. Juloori A, Katipally RR, Lemons JM, et al. Phase 1 randomized trial of stereotactic body radiation therapy followed by nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced/unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022; 115(1): 202-213.
 19. Chiang CL, Lee FAS, Chan KSK, Lee WY, et al. Survival outcome analysis of stereotactic body radiotherapy and immunotherapy (SBRT-IO) versus SBRT-alone in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2023; 13(3): 265-276.
 20. Nugent FW, Qamar A, Stuart KE, et al. A randomized phase II study of individualized stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) with DEBDOX beads as a bridge to transplant in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2017; 35(4): 223.
 21. Nugent FW, Packard A, Hunter K, et al. Economic analysis of transarterial chemoembolization (TACE) versus stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2018; 36(4): 508.
 22. Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative to transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 100(1): 122-130.
 23. Méndez Romero A, van der Holt B, Willemssen FEJA, et al. Transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Outcomes from a multicenter, randomized, phase 2 trial (the TRENDY trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023; 117(1): 45-52.
 24. Manzar GS, De BS, Abana CO, Lee SS, et al. Outcomes and toxicities of modern combined modality therapy with atezolizumab plus bevacizumab and radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancers.* 2022; 14(8): 1901.
 25. Toniutto P, Fumolo E, Fornasiere E, Bitetto D. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A comprehensive review. *J Clin Med.* 2021; 10(17): 3932.
 26. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017; 67(1): 92-99.
 27. Mohamed M, Katz AW, Tejani MA, et al. Comparison of outcomes between SBRT, yttrium-90 radioembolization, transarterial chemoembolization, and radiofrequency ablation as bridge to transplant for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol.* 2015; 1(1): 35-42.
 28. Pan Y.X, Fu Y.Z, Hu D.D, Long Q, Wang J.C, Xi M, et al. Stereotactic Body Radiotherapy vs. Radiofrequency Ablation in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1639.
 29. Kim HS, Yu X, Kramer J, et al. Comparative performance of risk prediction models for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in the United States. *J Hepatol* 2022; 76: 294-301.
 30. Shen PC, Chang WC, Lo C-H, Yang JF, Lee MS, Dai YH, et al. Comparison of stereotactic body radiation therapy and transarterial chemoembolization for unresectable medium-sized hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(2): 307-318.
 31. Comito T, Loi M, Franzese C, et al. Stereotactic radiotherapy after incomplete transarterial (chemo-) embolization (TAE/TACE) versus exclusive TAE or TACE for treatment of inoperable HCC: A phase III trial (NCT02323360). *Curr Oncol* 2022; 29 (11): 8802-8813.
 32. Komiya S, Takeda A, Tateishi Y, Tsurugai Y, Eriguchi T, Horita N. Comparison of stereotactic body radiotherapy and transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2025; 202(110614): 110614.
 33. Wigg A, Tibballs J, Woodman R, Stuart K, Le H, Roberts SK, et al. A randomised controlled trial of Standard Of Care versus RadioAblation in Early Stage HepatoCellular Carcinoma (SOCRATES HCC). *BMC Cancer.* 2024; 24(1): 813.