

Medicina de precisión y el papel de la irradiación en hepatocarcinoma

CAROLINA DE LA PINTA ALONSO

Unidad de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

La radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) es un tratamiento de precisión que permite administrar altas dosis de radiación sobre el volumen del tumor y limitar la dosis que reciben los órganos sanos de alrededor. Esto permite dirigir dosis ablativas sobre el tumor con alto control local por lo que se convierte en una alternativa en el tratamiento del hepatocarcinoma. Este tratamiento está indicado en pacientes con hepatocarcinoma de menos de 6 cm, no más de 5 lesiones y función hepática conservada, en pacientes como puente al trasplante, inoperables o tratamiento complementario a otras terapias como la embolización, con control local por encima del 90 % según series. Las dosis y fraccionamientos son variables y no se ha establecido el esquema óptimo. El uso de esta terapia se ha incrementado en los últimos años, aunque su evidencia es limitada. Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para convertir a este tratamiento en primera línea de actuación.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia estereotáxica corporal. Hepatocarcinoma. Radioterapia.

¿QUÉ ES LA SBRT?

La radioterapia estereotáxica corporal o SBRT nace del concepto de radiocirugía (RC). La Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO, American Society of Radiation Oncology) la describe como el tratamiento radioterápico de alta dosis, guiada por imágenes, con intención ablativa tumoral, en un número limitado de fracciones, de 1 a 5. Otros nombres utilizados

ABSTRACT

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is a precision treatment that allows high doses of radiation to be administered to the tumor volume while limiting the dose received by the surrounding healthy organs. This makes it possible to give ablative doses to the tumor with high local control, making it an alternative in the treatment of hepatocellular carcinoma. This treatment is indicated in patients with hepatocellular carcinoma of less than 6 cm, no more than 5 lesions and preserved hepatic function, in patients as a bridge to transplant, inoperable or complementary treatment to other therapies such as embolization, with local control above 90 % according to series. Doses and fractions are variable and the optimal scheme has not been established. The use of this therapy has increased in recent years, although its evidence is limited. Prospective randomized studies are needed to make this treatment the first line of action.

KEYWORDS: Stereotactic body radiation therapy. Hepatocellular carcinoma. Radiotherapy.

son radiocirugía estereotáxica extracraneal o radioterapia ablativa estereotáxica (SABR) (1).

El éxito de la radiocirugía en tumores intracraneales levantó interés en su aplicación en el manejo de tumores extracraneales. Sin embargo, el desarrollo de la SBRT extracraneal ha sido mucho más tardío que el de la RC, debido al constante movimiento interno de los órganos por la respiración y los movimientos intestinales. A nivel

celular, la SBRT produce daño cromosómico celular, disfunción microvascular, apoptosis de las células endoteliales y aumenta el reclutamiento de linfocitos.

RECOMENDACIONES PARA EL DISEÑO DE TRATAMIENTOS CON SBRT

La ASTRO ha publicado las recomendaciones para el tratamiento con SBRT y el informe del Task Group 101 de la Asociación Americana de Física Médica (AAPM) las ha ampliado (2,3). Es necesario el uso de sistemas que mejoren la delimitación de los volúmenes y fusión de imágenes incluyendo resonancia magnética y/o tomografía por emisión de positrones, algoritmos de planificación avanzados, sistemas de radioterapia guiada por imagen, métodos de control del movimiento intrafracción y sistemas de inmovilización de los pacientes que permitan conseguir una posición estable y reproducible de los pacientes, para ello se han desarrollado distintos dispositivos que suprimen o limitan el movimiento (4).

El proceso radioterápico implica una secuencia de fases y lo mismo ocurre en los tratamientos con SBRT. Estas fases incluyen: la inmovilización del paciente, la evaluación y manejo del movimiento, la adquisición de imágenes, el análisis y procesamiento del conjunto de imágenes, la fusión de las imágenes de planificación, la delimitación de volúmenes, la planificación dosimétrica, las pruebas de garantía de calidad, la configuración del paciente en la unidad de tratamiento, la adquisición de imágenes de guía para permitir la relocalización del objetivo, el inicio del tratamiento, el control en tiempo real de la integridad del tratamiento, y la estabilidad y la tolerancia del paciente (4).

El principal obstáculo que debe superarse para realizar tratamientos de SBRT implica el control del movimiento relacionado con la respiración. Los errores de posicionamiento durante el tratamiento o entre tratamientos también deben tenerse en cuenta. La radioterapia guiada por imagen o IGRT (*imaged guided radiation therapy*) asegura la relocalización del objetivo y la alineación del haz, indispensable en SBRT (4).

En SBRT se utilizan fotones de alta energía como fuente de radiación terapéutica y se pueden utilizar también partículas cargadas. No existe una solución estándar o de consenso absoluta para lograr una distribución de altas dosis estrechamente enfocada dentro del volumen objetivo de planificación y una rápida caída de dosis fuera de él, la combinación de ángulos de haz o arcos más adecuados, y cada caso puede presentar un nuevo desafío en la planificación. Estos tratamientos son adaptados y personalizados a cada paciente y cada tumor (4).

Las sesiones de tratamiento con SBRT son más largas que los tratamientos convencionales, por ello la

comodidad del paciente es otro aspecto importante y hay que controlar que este cambie su posición entre el momento de la verificación del tratamiento mediante imagen y la del tratamiento o incluso durante el tratamiento (4).

Todo ello configura un tratamiento de “radioterapia de precisión”.

INDICACIONES DE SBRT EN HEPATOCARCINOMA

La SBRT está indicada en el hepatocarcinoma candidato a otras terapias entre las que se incluyen la cirugía, la radiofrecuencia o la TACE (quimioembolización transarterial) por localización tumoral, proximidad a vasos o vía biliar y/o tamaño. También se postula su empleo en combinación con las técnicas reseñadas. Es necesario más evidencia para que se convierta en una modalidad terapéutica de primera elección. Los datos sobre calidad de vida pueden ayudar en este proceso, convirtiendo a la técnica además de en eficaz, en cómoda y de bajo impacto en la calidad de vida de los pacientes.

La SBRT es un tratamiento efectivo para el hepatocarcinoma con aceptables tasas de toxicidad en pacientes seleccionados. A pesar de ser un procedimiento destinado a pacientes no candidatos a otros tratamientos, ha demostrado excelente control local en estudios prospectivos y retrospectivos. Puede emplearse como tratamiento exclusivo o combinado con otros. Basado en los datos disponibles, parece complementar a las técnicas locales (Figs. 1 y 2).

SBRT Y TACE

La combinación de estos tratamientos ofrece ventajas teóricas, disminuye el tamaño tumoral y facilita la SBRT con tumores más pequeños. La quimioterapia puede ser radiosensibilizante. Además, el lipiodol es radiopaco y puede ayudar a la radioterapia guiada por la imagen (5).

SBRT EN INVASIÓN DE VENA PORTA

Pacientes con invasión de la vena porta por hepatocarcinoma tienen muy mal pronóstico. Sin embargo, estos han sido incluidos en el tratamiento con SBRT (6-8) con resultados esperanzadores. La recanalización tras la SBRT facilita el tratamiento con TACE, que es menos efectivo en la invasión vascular. Se han descrito respuestas parciales y completas con SBRT 37-75 % con recanalización en el 44-76 % y bajas tasas de toxicidades graves (9,10). El tiempo máximo de respuesta puede ser de pocos meses.

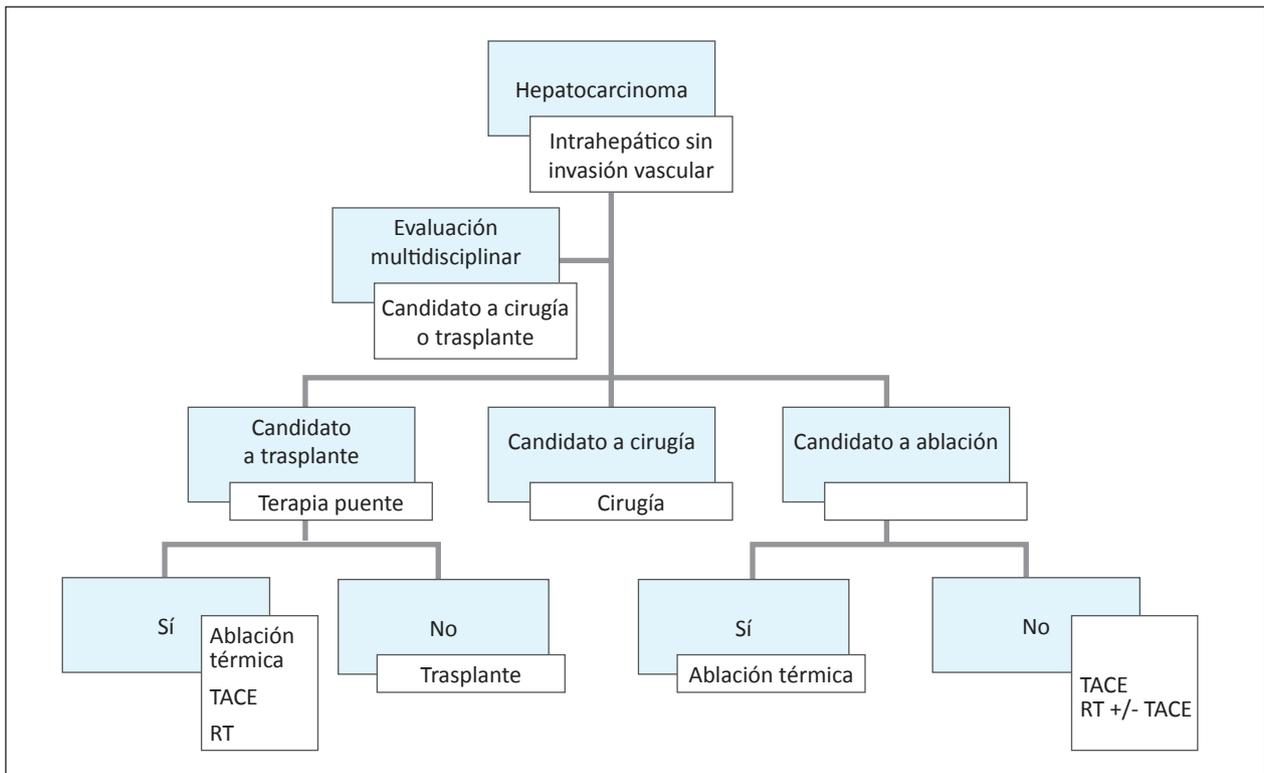


Fig. 1. Recomendaciones del tratamiento en hepatocarcinoma según las guías ASTRO (17).

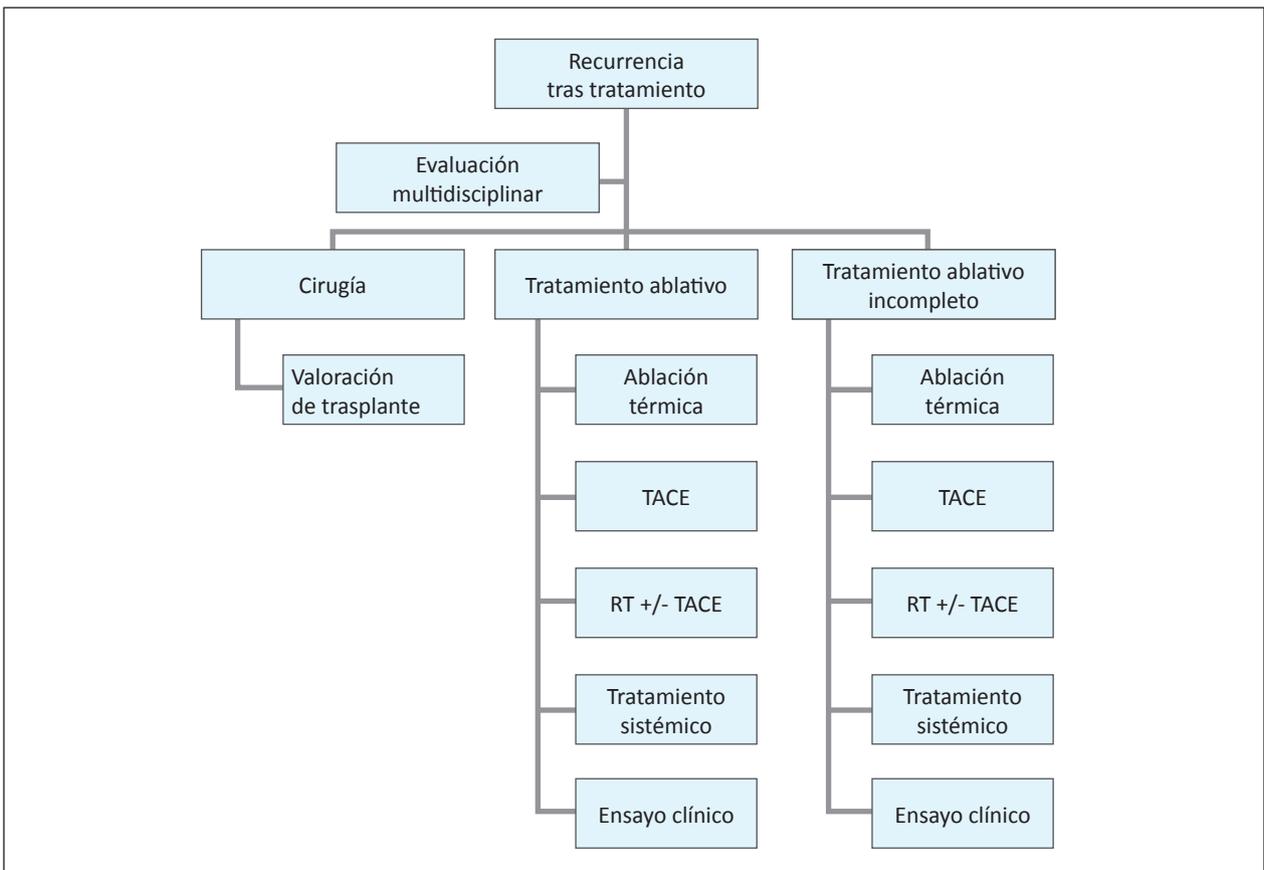


Fig. 2. Recomendaciones de tratamiento en recurrencia tras tratamiento previo según las guías ASTRO (17).

SBRT COMO PUENTE AL TRASPLANTE

En torno al 25-44 % de los pacientes en lista de espera para trasplante progresan esperando en dicha lista. La SBRT puede ayudar a reducir esto. Entre el 63-100 % de los pacientes llegan al trasplante con bajas tasas de toxicidad y con respuesta parcial o completa en 14-27 % y 23-64 % de las lesiones (11,12). Mohamed y cols. compararon SBRT, TACE, radiofrecuencia y microesferas de itrio-90 como terapia puente al trasplante en una serie retrospectiva con 60 pacientes (13). La media de necrosis no fue estadísticamente significativa entre las modalidades de tratamiento y las toxicidades fueron más bajas con SBRT e Iirio. A pesar de tratarse de estudios retrospectivos con pocos pacientes, parece que la SBRT es un tratamiento efectivo y bien tolerado como puente al trasplante y es competitivo con otros tratamientos.

SBRT E INMUNOTERAPIA

Otro escenario que está siendo explorado es a la combinación con inmunoterapia; está descrita la exposición antigénica producida por la SBRT y el posible efecto potenciador de la inmunoterapia, ya demostrado en otros tumores. Actualmente están en marcha estudios que exploran la utilidad del tratamiento combinado de SBRT e inmunoterapia debido a los excelentes resultados de la inmunoterapia en hepatocarcinoma (14).

SBRT EN COMPARACIÓN CON OTROS TRATAMIENTOS

Los estudios comparativos disponibles en series retrospectivas sugieren que la SBRT es un tratamiento competitivo con otros tratamientos más establecidos. Dado su potencial, son necesarios estudios comparativos prospectivos (15,16).

En las figuras 2 y 3 vemos las recomendaciones según ASTRO (17).

CONTROL LOCAL DE SBRT EN HEPATOCARCINOMA

En la literatura existen múltiples estudios prospectivos, fase I y II, de SBRT en hepatocarcinoma con control local a 2 años oscilando entre 64 y el 95 %.

Méndez Romero y cols. publicaron el primer estudio prospectivo en 2006: 8 pacientes con hepatocarcinoma con 11 lesiones mayores de 7 cm. La prescripción de dosis se basó en el tamaño de la lesión y la presencia de cirrosis. El control local a un año fue del 75 %. El fallo local solo se observó en dosis bajas (25 Gy en 5 fracciones) (18). Kang y cols. publicaron

un estudio fase II incluyendo pacientes con respuesta incompleta a TACE y Child-Pugh A. El control local a 2 años tras la SBRT (42-60 Gy en 3 fracciones) fue del 95 % (7).

Dos de los estudios retrospectivos con mayor número de pacientes son el estudio de Sanuki y cols., en 2013, y el de Su y cols. (19,20). El primero incluyó 185 pacientes con 185 lesiones, ≤ 5 cm. Las dosis de prescripción fueron 40 y 35 Gy para Child-Pugh A y B respectivamente, en 5 fracciones. El control local a 3 años fue del 91 % (19). En el estudio de Su y cols., los autores que publicaron el resultado de 114 Child-Pugh A y 18 B no candidatos a otros tratamientos, con 175 lesiones, todas menores o iguales a 5 cm tratados con 42-46 Gy en 3-5 fracciones, el control local a 1 año fue del 91 % (20).

Recientemente, Rim y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en el que analizaron 32 estudios con 1950 pacientes, incluyendo control local y supervivencia global como objetivo primario, y toxicidad como objetivo secundario. El control local a 3 años fue de 83,9 %. El valor mediano del tamaño tumoral fue de 3,3 cm (1,6-8,6 cm). La mediana de dosis, calculada en EQD2 (dosis equivalente en fracciones de 2 Gy) de 48-114,8 Gy (mediana 83,3 Gy) y se concluyó que la SBRT en hepatocarcinoma proporciona un excelente control local a 3 años (21). La mayoría de estos estudios incluyen pacientes con hepatocarcinoma en hígados cirróticos Child-Pugh A y B. En todos ellos existe una gran heterogeneidad en parámetros dosimétricos con dosis de 12 Gy en 3 fracciones a 55 Gy en 5 fracciones.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO: DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Se han descrito gran variedad de dosis y fraccionamientos para el tratamiento de hepatocarcinoma con SBRT. Estas dosis varían según los diferentes estudios de 30 a 50 Gy en 3-6 fracciones. La función hepática y la dosis que reciben los órganos sanos influye en la elección de la dosis de prescripción. Algunos estudios han demostrado que la administración de dosis más altas es decisiva para el control local y la supervivencia global pero otros no. De hecho, el hepatocarcinoma se considera un tumor radiosensible, tal que, por encima de una dosis umbral, puede haber poco beneficio en dosis adicionales con aumento de la toxicidad. Para tumores pequeños lejos de los tejidos sanos (sobre todo órganos gastrointestinales) se pueden utilizar 40 Gy en 5 fracciones. Para tumores más grandes, donde las dosis deben ser limitadas debido a la tolerancia hepática, se pueden utilizar esquemas individualizados en cada prescripción (22,23). Además, esto puede variar según la técnica de planificación del tratamiento.

Las dosis de prescripción aún no han sido totalmente definidas y existen en la literatura muchos esquemas de tratamiento diferentes.

Es importante hacer hincapié en que los pacientes con estadios Child-Pugh B 8-9 y C están infrarrepresentados en los estudios de SBRT (21,24). Cuando se incluyen se reducen las dosis de radioterapia. Dada la baja representación de estos pacientes en los estudios, Culleton y cols. publicaron datos prospectivos (14 pacientes) y retrospectivos (15 pacientes) con Child-Pugh B y C, el 76 % con invasión tumoral de la vena porta y 24 % con enfermedad extrahepática. La mediana de dosis prescrita fue de 30 Gy en 6 fracciones. La supervivencia global fue

del 32 % a un año y mejor en pacientes con Child-Pugh B7 comparados con Child-Pugh mayores, y en pacientes con alfafetoproteína (AFP) < 4491 ng/ml. La progresión a 1 año fue de 45 % y el empeoramiento de la clase funcional ≥ 2 fue observado en el 63 % a los 3 meses. El efecto secundario más común fue la astenia grado 1-2. No hubo toxicidades mayores o igual a grado 3. No hubo progresión tumoral a pesar de bajar las dosis. El 60 % de los pacientes murieron en el primer año por enfermedad hepática con o sin hepatocarcinoma activo. La AFP elevada fue asociada con peor supervivencia (8). Recientemente se han publicado las recomendaciones de dosis por la ASTRO (Tabla I).

TABLA I
DOSIS Y FRACCIONAMIENTO GUÍA ASTRO (17)

<i>Dosis/fraccionamiento</i>	<i>BED10</i>
Hígado no cirrótico 40-60 Gy/3-5 fracciones	72-180 Gy
CP A 40-50 Gy/3-5 fracciones	72-125 Gy
CP B7 30-40 Gy/5 fracciones	48-72 Gy
40-54 Gy/6 fracciones	67-103 Gy

CP: Child-Pugh; BED10: dosis biológica efectiva con un alfa/beta de 10.

DOSIS DE TOLERANCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS

Además de las dosis en el volumen de tratamiento es muy importante la valoración de las dosis en órganos sanos, en el hígado no afecto y en órganos gastrointestinales.

La toxicidad hepática radioinducida, hepatitis radioinducida o RILD, es una forma de daño hepático subagudo debido al tratamiento radioterápico. Sin embargo, ha sido descrita en otros tratamientos como la administración de quimioterapia y en el acondicionamiento para el trasplante de médula. Se trata de una de las complicaciones más temidas en el tratamiento radioterápico y dificulta la escalada de dosis y la reirradiación de tumores hepatobiliares o del tracto gastrointestinal inferior (25).

La toxicidad biliar incluye el riesgo de estenosis biliar, la toxicidad duodenal, gástrica o intestinal, la úlcera y perforación. Recientemente la ASTRO ha publicado las recomendaciones de tolerancia de estos órganos de riesgo (17) (Tabla II).

Otros estudios incluyen los límites de dosis en grandes vasos y esófago. Los límites de tolerancia en grandes vasos incluyen dosis de 50 Gy/5 fracciones (40-60 Gy, 3-5 fracciones) y dosis máxima sobre grandes vasos de 52,5 Gy en 5 fracciones con una toxicidad grado 3 de 0,2 %, grado 4 de 0 % y grado 5 de 0,3 % (26). Los lími-

tes de dosis en esófago incluyen dosis máximas de 32,3-43,4 Gy en 5 fracciones o 35 Gy en 4 fracciones (27).

FACTORES RELACIONADOS CON LA RESPUESTA

FACTORES RELACIONADOS CON EL CONTROL LOCAL

En la literatura existe gran heterogeneidad de dosis, sin haber sido establecida la dosis óptima. Se busca elaborar modelos de relación dosis control para poder optimizar el tratamiento. Lausch y cols. usaron sus datos para elaborar un modelo, e incluyeron 36 pacientes con hepatocarcinoma tratados con una mediana de 4 Gy en cada sesión (2-10 Gy), con una dosis mediana total de 52 Gy (29-83 Gy). Los investigadores demostraron radiosensibilidad del hepatocarcinoma con respecto a las metástasis hepáticas, incluyendo metástasis colorrectales y sugirieron que incrementar la dosis aumenta el control local (28). Jang y cols. desarrollaron un modelo basado en el tamaño tumoral; demostraron que para conseguir el control tumoral en lesiones grandes son necesarias dosis altas (29). Además, recientemente, se ha publicado un modelo de probabilidad de control tumoral (TCP, *tumor control probability*) con datos multiinstitucionales, incluyendo un total de 431 pacientes con hepatocarcinoma

TABLA II
RECOMENDACIONES DE DOSIS LIMITANTES DE ÓRGANOS DE RIESGO PARA HÍGADO
Y ESTRUCTURAS LUMINALES SEGÚN LA GUÍA ASTRO (17)

Órganos de riesgo	3 fracciones	5 fracciones	Toxicidad
Hígado, no cirrótico	Media < 12-15 Gy > 700 cc > 19 Gy	Media < 15-18 Gy > 700 cc < 21 Gy	RILD
Hígado, CPA	Media < 10-12 Gy	Media < 13-15 Gy > 700 cc < 15 Gy	Incremento en CP > 2 a los 3 meses
Hígado, CP B7	NR	Media < 8-10 Gy > 500 cc < 10 Gy	Incremento en CP > 2 a los 3 meses RILD
Vía biliar	D0.03 cc < 37,7 Gy	D0.03 cc > 40,5 Gy	Estenosis
Estómago	D0.03 cc < 22 Gy D10 cc < 16,5 Gy	D0.03 cc < 32 Gy D10 cc < 18 Gy	Úlcera
Duodeno	D0.03 cc < 22 Gy D5 cc < 16,5 Gy	D0.03 cc < 32 Gy D5 cc < 18 Gy	Úlcera
Intestino delgado	D0.03 cc < 25 Gy D5 cc < 18 Gy	D0.03 cc < 32 Gy D5 cc < 19,5 Gy	Úlcera
Intestino grueso	D0.03 cc < 28 Gy D5 cc < 24 Gy	D0.03 cc < 34 Gy D5 cc < 25 Gy	Úlcera

y concluyen que no parece existir una relación dosis respuesta en SBRT en hepatocarcinoma. Los autores recomiendan en hepatocarcinoma esquemas conservadores como 8-10 Gy por fracción en 5 fracciones, dosis > 50 Gy en 5 fracciones incrementan el riesgo de toxicidad sin mejorar el control local (30). En el estudio de Cardenes y cols. se estudió la escalada de dosis desde 36 Gy, con incrementos de 2 Gy en 2 Gy, encontrando que la dosis de 48 Gy en 3 fracciones (BED [dosis biológica efectiva] = 125 Gy, EQD2 [dosis equivalente en 2 Gy] = 104 Gy) presentó un control local a 2 años del 90 % y mínima toxicidad (31). Jang y cols. objetivaron que un incremento de EQD2 de 104 Gy a 126 Gy resultó en un incremento de control local de 90 a 100 % (23). Yamashita y cols. analizaron el tratamiento de 79 pacientes con hepatocarcinoma, no encontrando diferencias en control local con dosis por encima y por debajo de 100 Gy de dosis biológica equivalente. Su control local a dos años fue estadísticamente diferente cuando comparamos lesiones por encima y por debajo de 3 cm en el diámetro máximo (control local 64 % vs. 85 %) (32). La dosis respuesta puede simplemente reflejar la variación de tamaño de las lesiones en diferentes ensayos y la capacidad de dar una dosis alta en lesiones pequeñas.

FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA

Otro gran tema de discusión es si la dosis tiene relación con la supervivencia. En 2013 un estudio prospectivo con 102 pacientes con hepatocarcinoma Child-Pugh A, Bujold y cols. demostraron que pacientes que recibían < 30 Gy en

6 fracciones (BED = 45 Gy, EQD2 = 38 Gy) vs. \geq 30 Gy tenían un control local a 2 años 66 % vs. 85 % (29). Esta diferencia no se tradujo en mejora de la supervivencia global, pero fue, sin embargo, la mayor causa de progresión. Estos datos orientan a que una escalada de dosis no aumenta la supervivencia global. Un estudio coreano de Seong y cols. incluyó 398 pacientes (Child-Pugh A 73,9 %) de 10 centros diferentes. Este estudio demostró un beneficio en supervivencia global para pacientes que recibieron BED \geq 53 Gy (33). La escalada de dosis está limitada por la tolerancia de los órganos de riesgo. Existen nomogramas y modelos multivariantes que demuestran que la función hepática, especialmente en Child-Pugh B y C, y el tamaño tumoral son más determinantes en la supervivencia comparado con la escalada de dosis. A pesar de que la dosis se correlaciona con el control local, y el control local con la supervivencia global, solo en una minoría de pacientes derivan en un beneficio en supervivencia. Dosis en hepatocarcinoma mayores de 84 Gy no parecen ser justificadas por el mínimo incremento de control local importante aumento de toxicidad. En el estudio de Myungsoo y cols. se establecieron como factores pronósticos de supervivencia libre de progresión un volumen tumoral mayor o menor de 214 cm³ y una dosis total mayor o menor de 105 Gy de dosis biológica efectiva. En base a estos factores, los pacientes se dividieron en un grupo pronóstico favorable y otro desfavorable. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global locales fueron mejores en el grupo favorable que en el grupo desfavorable (tasa de supervivencia libre de progresión local a 2 años: 51,3 % frente a 30,0 %, tasa de SG a 2 años: 72,8 % frente a 30,0 %) (34).

SUPERVIVENCIA GLOBAL EN SBRT

La supervivencia global se encuentra en torno al 66,7 % en 3 años (35). En el estudio de Méndez Romero y cols., la supervivencia global a un año fue del 75 % (18) y en el estudio de Bujold y cols. del 55 % (24-54 Gy en 6 fracciones) (29). Y el estudio de Su y cols., la supervivencia global a 1 año fue del 94 % (20). Kang y cols. objetivaron una SG a 2 años tras la SBRT (42-60 Gy en 3 fracciones) del 69 % (7). En el estudio de Sanuki y cols., la supervivencia global a 3 años fue del 70 %, sin diferencia entre dosis de 35 y 40 Gy (19). La supervivencia global a 1, 2 y 3 años en el estudio de Rim y cols. fue de 72,6 %, 57,8 % y 48,3 % (21).

Cuando la intención del tratamiento es neoadyuvante el objetivo es evitar la progresión de pacientes en lista de espera de trasplante hepático y su salida de la misma. La SBRT es un tratamiento eficaz como puente al trasplante. Un estudio incluyó de forma retrospectiva a 10 pacientes con hepatocarcinoma en lista de trasplante tratados con SBRT. Dos pacientes tenían Child-Pugh B y uno Child-Pugh C, la mediana del tumor fue de 3,4 cm (2,5-5,5 cm) y la mediana de dosis fue de 51 Gy en 3 fracciones. Cuatro pacientes habían recibido tratamiento previo con TACE. Todos los pacientes fueron trasplantados con éxito. En la revisión anatomopatológica, 3 pacientes tenían respuesta completa y 3 pacientes resto mínimo. La supervivencia global a 5 años y supervivencia libre de progresión fue del 100 % y no hubo toxicidades mayores o igual a grado 3 (36). Mannina y cols. analizaron su experiencia usando SBRT en 38 pacientes con hepatocarcinoma, 35 inicialmente no quirúrgicos. Todos los pacientes fueron trasplantados. Se objetivó respuesta completa en el 45 % de las lesiones y respuesta parcial en un 23 %, con pobre concordancia entre la evaluación radiológica y patológica. La supervivencia global a 1, 2, 3 y 5 años fue del 92, 86, 77 y 73 % respectivamente (37).

EVALUACIÓN DE RESPUESTA TRAS SBRT

Los criterios RECIST v1.1 tienen en cuenta cambios en el tamaño tumoral infraestimando la detección de respuesta completa y sobreestimando las respuestas parciales. La desaparición del hiperrealce arterial se considera respuesta completa, mientras que la reducción del 30 % es respuesta parcial y un incremento en el 20 % progresión (38). Si ninguno de estos cambios está presente se considera enfermedad estable. Los criterios mRECIST, EASL o LIRADS pueden ser útiles para ablación, embolización o tratamiento sistémico, pero su aplicación en SBRT no está clara (39). La mayoría de los ensayos clínicos de SBRT en hepatocarcinoma utilizan estos criterios para evaluación de la respuesta, existe una necesidad de estandarizar la respuesta unificando los cambios en imagen observados

tras SBRT en hepatocarcinoma. Facciuto y cols. mostraron correlación de RECIST v1.1 con respuesta completa en el 14 % de los pacientes a los 3 meses (40). Mannina y cols. evaluaron retrospectivamente 38 pacientes con hepatocarcinoma (Child-Pugh A 45 %) tratados con SBRT antes del trasplante y demostraron poca concordancia de respuestas completas o respuesta parcial con RECIST (sensibilidad 90 %, especificidad 17 %), mRECIST (sensibilidad 54 %, especificidad 50 %) y EASL (sensibilidad 83 %, especificidad 18 %); sin embargo, ningún paciente fue categorizado incorrectamente a progresión (37).

El tiempo de evaluación de respuesta en imagen es crucial. Sanuki y cols. demostraron la mediana de tiempo a RC de 5,9 meses (1,2-34,2 meses) (41). La respuesta completa se incrementó del 24 % a los 3 meses al 67 % a los 6 meses y 71 % a los 12 meses. Kimura y cols. demostraron que el 25,3 % tenía hiperrealce arterial residual a los 3 meses que descendió significativamente al 2 % a los 6 meses (42). Price y cols. demostraron discordancia entre evaluación de respuesta por EASL y RECIST (43). Evaluando la media de descenso del tamaño del tumor (RECIST) encontraron 35 %, 37 %, 48 % y 55 % de reducción a los 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente. Sin embargo, el descenso del realce arterial del 50 % (respuesta parcial por EASL) fue más predictor de respuesta en los primeros 6 a 12 meses.

Tras SBRT existen cambios en el tejido hepático de alrededor. De acuerdo con estos cambios, algunos autores han descrito cambios temporales en el hiperrealce, correspondiéndose a áreas de alta dosis, y encontrando incremento de hiperrealce del 12 % a 1 mes al 54 % a los 6 meses. El retraso en la adquisición de las imágenes muestra isoatenuación en la mayoría de los pacientes, y es poco frecuente en la fase tardía, lo que puede ayudar a distinguir la respuesta al tratamiento. Además, el grado de cirrosis puede predecir un comportamiento diferente (41). Kimura y cols. objetivaron que la mayoría de los tumores de pacientes Child-Pugh A pasó de hipo o isoatenuación a hiperatenuación en los 6 meses siguientes al tratamiento, sin embargo, en pacientes Child-Pugh B no se vieron esos cambios. Se debe tener en cuenta que el tiempo óptimo de respuesta es de al menos 6 a 12 meses tras SBRT, la estabilidad o disminución de la lesión se asocia con el éxito del tratamiento local, el hiperrealce en fase arterial puede persistir a pesar de respuesta patológica completa y el lavado tardío puede persistir después de la SBRT (44). Algunas de estas lesiones podrían ser categorizadas de forma incorrecta como fallos de tratamiento administrando tratamientos adicionales innecesarios.

CALIDAD DE VIDA DE LA SBRT EN HEPATOCARCINOMA

La evidencia disponible es limitada y las herramientas de evaluación varían en cada estudio. No existen estudios limitados a la evaluación de calidad de vida en pacientes

con tumores hepáticos primarios y secundarios. Además, existen diferencias en estas patologías que hacen difícil su agrupación. Sin embargo, el cambio en la calidad de vida de pacientes oncológicos tras un tratamiento puede ser sustancial.

Una revisión sistemática publicada en 2017 de Mutsaers y cols. (45) evaluó la calidad de vida de los pacientes tras tratamiento con SBRT en primarios o metástasis hepáticas. Se analizaron 392 pacientes de 4 estudios prospectivos y un resumen. Los cuestionarios utilizados fueron: EORTC QLQ C-15 PAL/C-30/LM-21, Euro-Qol 5D, FACT-Hep o FLIC. Cuatro estudios describían astenia y dos pacientes presentaron anorexia al mes. La revisión concluye que la calidad de vida se preserva tras el tratamiento con SBRT.

El estudio prospectivo longitudinal de Klein y cols. (46) utilizando los cuestionarios de calidad de vida FACT-Hep y QLQ-C30, incluyó a 99 pacientes con hepatocarcinoma. La pérdida de apetito y la astenia empeoraron al mes, pero se recuperaron a los 3 meses, sin cambios significativos en la calidad de vida en la serie. Shun y cols. (47) encontraron factores incluyendo depresión, estado funcional y severidad de los síntomas asociados a cambios en calidad de vida. El estado nutricional y la salud mental durante el tratamiento podrían afectar a la calidad de vida. Los cambios más habituales fueron la astenia y el estado nutricional.

Existe poca evidencia para comparar datos de calidad de vida de SBRT con otros tratamientos como radiofrecuencia, TACE o cirugía. Si revisamos la calidad de vida tras otros tratamientos locales, los estudios de Rees y cols. (48) (resección hepática) y Toro y cols. (49) (resección hepática, TACE, radiofrecuencia o ningún tratamiento) sugieren una puntuación estable, sin embargo, los estudios de Eid y cols. (50) (resección hepática o ablación) y Huang y cols. (51) (resección vs. radiofrecuencia) un empeoramiento. Variaciones similares se ven posquimio/radioembolización (52). Basado en este análisis de datos limitados, la SBRT es comparable o alternativa favorable a otras técnicas quirúrgicas o no quirúrgicas.

Conflicto de intereses: la autora declara que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Carolina de la Pinta Alonso
Unidad de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
M-607, km. 9,100
28034 Madrid
e-mail: carolinadela.pinta@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Gunderson and Tepper. Clinical Radiation Oncology. 4ª ed. Philadelphia. Elsevier; 2016.
- Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO) and American college of radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(2):326-32.
- Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM task group 101. Med Phys 2010;37(8):4078-101.
- Fernández-Letón P, Baños C, Bea J, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Física Médica (SEFM) sobre implementación y uso clínico de radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT). SEFM Rev Fis Med 2017;18(2).
- Zhao J, Zeng L, Wu Q, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization versus Stereotactic Body Radiotherapy Alone as the First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review. Chemotherapy 2019;64(5-6):248-58. DOI: 10.1159/000505739
- Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. Pract Radiat Oncol 2015;5(5):e443-9.
- Kang JK, Kim MS, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. Cancer 2012;118(21):5424-31.
- Culleton S, Jiang H, Haddad CR, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. Radiother Oncol 2014;111(3):412-7.
- Xi M, Zhang L, Zhao L, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. PLoS One 2013;8(5):e63864.
- Choi BO, Choi IB, Jang HS, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma: Preliminary analysis. BMC Cancer 2008;8:351.
- Barry AS, Sapisichin G, Russo M, et al. The use of stereotactic body radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2016;34(Supl.4):418.
- Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: Evaluation of radiological and pathological response. J Surg Oncol 2012;105(7):692-8.
- 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 2016;1(1):35-42.
- Kreidieh M, Zeidan YH, Shamseddine A. The Combination of Stereotactic Body Radiation Therapy and Immunotherapy in Primary Liver Tumors. J Oncol 2019;2019:4304817. DOI: 10.1155/2019/4304817
- Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84(2):355-61.
- Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, et al. Comparison of percutaneous radiofrequency ablation and CyberKnife((R)) for initial solitary hepatocellular carcinoma: A pilot study. World J Gastroenterol 2015;21(48):13490-9.
- Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol 2021;S1879-8500(21)00233-2. DOI: 10.1016/j.pro.2021.09.004
- Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase I-II study. Acta Oncol 2006;45(7):831-7. DOI: 10.1080/02841860600897934

19. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: A retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol* 2014;53(3):399-404.
20. Su TS, Liang P, Lu HZ, et al. Stereotactic body radiation therapy for small primary or recurrent hepatocellular carcinoma in 132 Chinese patients. *J Surg Oncol* 2016;113(2):181-7.
21. Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol* 2019;131:135-44.
22. Scorsetti M, Comito T, Cozzi L, et al. The challenge of inoperable hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a single-institutional experience on stereotactic body radiation therapy (SBRT). *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(7):1301-9.
23. Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:250.
24. Jang WI, Bae SH, Kim MS, et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer* 2020;126(2):363-72. DOI: 10.1002/ncr.32502
25. De La Pinta Alonso C. Radiation-induced liver disease in the era of SBRT: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14(12):1195-201. DOI: 10.1080/17474124.2020.1814744
26. Xue J, Kubicek G, Patel A, et al. Validity of current stereotactic body radiation therapy dose constraints for aorta and major vessels. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:135-9.
27. Nuytens JJ, Moiseenko V, McLaughlin M, et al. Esophageal dose tolerance in patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:120-8.
28. Lausch A, Sinclair K, Lock M, et al. Determination and comparison of radiotherapy dose responses for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal liver tumours. *Br J Radiol* 2013;86(1027):20130147.
29. Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013;8:250.
30. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, et al. Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(1):188-95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.288
31. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12(3):218-25.
32. Yamashita H, Onishi H, Murakami N, et al. Survival outcomes after stereotactic body radiotherapy for 79 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Radiat Res* 2015;56:561-7.
33. Seong J, Lee JJ, Shim SJ, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29(2):147-52.
34. Myungsoo Kim, Seung Kay C, Jang Won, et al. Prognostic value of tumor volumen and radiation dose in moderate-sized hepatocellular carcinoma. A multicenter analysis in Korea (KROG 14-17). *Medicine* 2017;96(24):e7202.
35. Weiner AA, Olsen J, Ma D, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies-report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol* 2016;121:79-85.
36. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, et al. Grant DR: stereotactic body radiotherapy vs TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma: an intention-to-treat analysis. *J Hepatol* 2017;67:92-9.
37. Mannina EM, Cardenes HR, Lasley FD, et al. Role of stereotactic body radiation therapy before orthotopic liver transplantation: retrospective evaluation of pathologic response and outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:931-8.
38. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
39. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0133488.
40. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol* 2012;105(7):692-8.
41. Sanuki N, Takeda A, Mizuno T, et al. Tumor response on CT following hypofractionated stereotactic ablative body radiotherapy for small hypervascular hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(6):W812-W20.
42. Kimura T, Takahashi S, Kenjo M, et al. Dynamic computed tomography appearance of tumor response after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: how should we evaluate treatment effects? *Hepatol Res* 2013;43(7):717-27.
43. Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118(12):3191-8.
44. Mendiratta-Lala M, Gu E, Owen D, et al. Imaging findings within the first 12 months of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(4):1063-9.
45. Mutsaers A, Greenspoon J, Walker-Dilks C, et al. Systematic review of patient reported quality of life following stereotactic ablative radiotherapy for primary and metastatic liver cancer. *Radiat Oncol* 2017;12(1):110.
46. Klein J, Dawson LA, Jiang H, et al. Prospective longitudinal assessment of quality of life for liver cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(1):16-25.
47. Shun S, Chiou J, Lai Y, Yu P, et al. Changes in quality of life and its related factors in liver cancer patients receiving stereotactic radiation therapy. *Support Care Cancer* 2008;16:1059-65.
48. Rees J, Blazeby J, Brookes S, et al. Patient-reported outcomes in long-term survivors of metastatic colorectal cancer needing liver resection. *Br J Surg* 2014;101:1468-74.
49. Toro A, Pulvirenti E, Palermo F, et al. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection, transcatheter arterial chemoembolization, radiofrequency ablation or no treatment. *Surg Oncol* 2012;21:e23-30.
50. Eid S, Stromberg A, Ames S, et al. Assessment of symptom experience in patients undergoing hepatic resection or ablation. *Cancer* 2006;107:2715-22.
51. Huang G, Chen X, Lau W, et al. Quality of life after surgical resection compared with radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas. *Br J Surg* 2014;101:1006-15.
52. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1358-1365.e1.