

Radiocirugía de las metástasis hepáticas

BLAS DAVID DELGADO LEÓN, ÓSCAR MUÑOZ MUÑOZ, ANA BURGUEÑO CABALLERO,
JOSÉ LUIS LÓPEZ GUERRA

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC. Universidad de Sevilla.
Oncología Radioterápica. Sevilla*

RESUMEN

El hígado es el segundo sitio más común para la diseminación metastásica del cáncer, con la mayoría de las lesiones hepáticas causadas por cáncer colorrectal, seguido por cánceres de páncreas, mama y pulmón. La resección quirúrgica se considera actualmente el estándar de tratamiento, especialmente para aquellos con metástasis de cáncer colorrectal. La radiocirugía o radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) es una alternativa de tratamiento local segura y eficaz para las metástasis hepáticas en casos no candidatos a cirugía en la que se aplican altas dosis de radiación en un número limitado de sesiones mientras reduce la radiación a los tejidos sanos adyacentes. Esto permite que sea más eficaz y reduce los efectos secundarios. En el manejo multidisciplinario de las lesiones malignas hepáticas, la SBRT se suma a nuestro arsenal de modalidades de tratamiento local como terapia complementaria o de rescate.

PALABRAS CLAVE: Radiocirugía. Metástasis hepáticas. SBRT. Radioterapia.

INTRODUCCIÓN

El hígado es un sitio común de aparición de metástasis. Estas pueden causar morbilidad significativa con dolor y anorexia, afectando significativamente a la calidad de vida del paciente. Además, una enfermedad hepática extensa puede ocasionar disfunción hepática y empeoramiento del estado funcional, limitando la posibilidad de administrar terapias sistémicas y por tanto aumentar la mortalidad (1).

El tumor primario que con más frecuencia produce metástasis en hígado es el adenocarcinoma colorrec-

ABSTRACT

The liver is the second most common site for metastatic spread of cancer, with the majority of liver lesions caused by colorectal cancer, followed by cancers of the pancreas, breast, and lung. Surgical resection is currently considered the standard of care, especially for those with metastatic colorectal cancer. Radiosurgery or extracranial stereotactic radiotherapy (SBRT) is a safe and effective local treatment alternative for liver metastases in cases not candidates for surgery in which high doses of radiation are delivered in a limited number of sessions while reducing radiation to the adjacent healthy tissues which allows to be more effective and reduces side effects. In the multidisciplinary management of liver malignancies, SBRT adds an alternative option to our arsenal of local treatment modalities for adjuvant or salvage therapy.

KEYWORDS: *Radiosurgery. Liver metastases. SBRT. Radiation therapy.*

tal (CCR) (2). Otras neoplasias como las de pulmón o mama también metastatizan con frecuencia en el hígado.

En general, el tratamiento sistémico suele ser la terapia preferida para la enfermedad metastásica hepática, pero entre el 10-20 % de los pacientes presentan afectación limitada del hígado y pueden optar a tratamiento quirúrgico o terapias focales mínimamente invasivas. Estos tratamientos se administran con el objetivo de aumentar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y la supervivencia global (3).

La metastasectomía hepática quirúrgica tiene una tasa de supervivencia a los 5 años entre el 50-60 % y

hasta un 20 % pueden lograr una larga supervivencia libre de enfermedad en paciente seleccionados. En el caso de tumores irresecables, ha habido avances en los últimos años, con la combinación de quimioterapia con terapias dirigidas, dando como resultado una duplicación de la supervivencia media de 10 a 20 meses (4). La quimioterapia también se ha utilizado para reducir el tamaño de las lesiones y así permitir una posterior cirugía. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no consiguen ser subsidiarios de tratamiento quirúrgico y surgen otros tratamientos como alternativa: radiocirugía (una sola sesión de radiación) o radioterapia corporal estereotáctica (también llamada SBRT [*Stereotactic Body Radiation Therapy*] y que consiste en un número limitado de sesiones radiación a altas dosis), ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas, radiomarcados con microesferas, quimioembolización transarterial, crioablación e inyección de alcohol, mostrando beneficio (2).

El papel de la radioterapia (RT) tradicionalmente ha sido el de tratamiento paliativo para los pacientes con metástasis hepáticas dolorosas. Sin embargo, como tratamiento radical de la enfermedad metastásica la radioterapia convencional es un tratamiento ineficaz, ya que la irradiación de grandes áreas del hígado puede producir enfermedad hepática inducida por irradiación. Sin embargo, en las últimas dos décadas, con la aparición de técnicas de tratamiento más sofisticadas de planificación y de verificación por imagen, se ha logrado la administración de dosis más altas de radiación con un número reducido de sesiones a lesiones hepáticas localizadas, sin afectar al hígado sano (5).

¿MEJORA LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA O LA TERAPIA ABLATIVA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS?

Hay varios estudios retrospectivos que muestran tasas favorables de supervivencia a los 5 años del 25 % al 47 % en pacientes tratados con resección quirúrgica de lesiones hepáticas con primario CCR. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que comparen la resección con la no resección en paciente potencialmente resecables (6,7).

Se han identificado múltiples criterios pronósticos relacionados con la supervivencia, como la edad, el número de lesiones, tamaño de las mismas, lesiones satélite, márgenes quirúrgicos, enfermedad extrahepática, niveles de antígeno carcinoembrionario, estadio del tumor primario e intervalo libre de enfermedad entre la resección del tumor primario y la aparición de metástasis (8).

La resección quirúrgica de metástasis hepáticas en pacientes sin CCR puede ser considerado en casos seleccionados. En un estudio retrospectivo francés multicéntrico analizó 1 452 pacientes sin CCR con metástasis hepáticas. Las neoplasias primarias más frecuentes fue-

ron de mama, gastrointestinal y urológicos. Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron de 36 % y 23 %, respectivamente, teniendo el cáncer de mama la mejor supervivencia y el melanoma y el carcinoma de células escamosas la peor supervivencia. También se ha observado una supervivencia favorable en resecciones hepáticas de tumores neuroendocrinos (9).

¿QUÉ CRITERIOS DE VALORACIÓN DEBEN TENERSE EN CUENTA PARA LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE RT PARA METÁSTASIS HEPÁTICAS?

El control de los síntomas y la calidad de vida son considerados los criterios más importantes utilizados en RT paliativa. Sin embargo, deben considerarse otros criterios de valoración en el caso de que la RT se emplee como terapia ablativa, ya que el objetivo sería mejorar la supervivencia y no solo aliviar los síntomas.

En pacientes que se utiliza la SBRT con fin ablativo, generalmente se encuentra en un grupo pronóstico relativamente bueno, con una expectativa de supervivencia más larga y, por lo general sin síntomas locales de las metástasis. Por tanto, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión son criterios de valoración primarios para estos pacientes, siendo la calidad de vida un criterio secundario.

En el escenario de la RT paliativa, los criterios primarios son los de control de síntomas y calidad de vida a corto plazo (3).

SIMULACIÓN, DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES Y PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON RT

El desarrollo y los avances tecnológicos de los factores de planificación (como la planificación, inmovilización, imagen guiada, etc.) han permitido una reducción en los márgenes de incertidumbre del volumen de planificación (PTV) requerido lo que puede facilitar el aumento de la dosis en determinadas localizaciones. La escalada de dosis de radiación se ha asociado con un mejor control local y supervivencia en series descritas (10).

Cuando se desarrollaron por primera vez, los marcos corporales de inmovilización estereotáctica fueron un componente clave de SBRT para ayudar en el posicionamiento del paciente en el momento del tratamiento. Más recientemente, las imágenes adquiridas en el momento de la administración de la radiación, o la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) (11), están disponibles para que el tratamiento de radiación pueda enfocarse directamente en el tumor en su posición cada día, lo que hace que el componente de los marcos estereotáticos sea menos esencial. Como el hígado puede moverse sustancialmente debido a la respiración, durante la SBRT

se utilizan diferentes técnicas como la inmovilización del hígado con compresión abdominal o contención de la respiración, el paso del haz a una fase del ciclo respiratorio o el seguimiento del tumor con radiación que logran reducir el volumen de tejido sano irradiado.

INMOVILIZACIÓN

Básicamente, existen 3 tipos de contención utilizados para la SBRT hepática:

- *Contenciones genéricas*, no diferentes de las que se utilizan para la RT convencional (12); pueden ser menos precisas y menos reproducibles.
- *Contenciones personalizadas no invasivas*, como contenciones posteriores basadas en vacío (13). Los dispositivos de inmovilización personalizados son muy recomendables para minimizar el movimiento intrafraccional debido al movimiento del paciente.
- *Contenciones estereotácticas*, generalmente basadas en vacío “cuerpo entero” (14,15) pueden ser más difíciles de usar y pueden reducir la tolerancia del paciente al tratamiento, especialmente si se esperan fracciones largas.

CONTROL RESPIRATORIO

Hay 5 estrategias para el manejo del movimiento en este entorno, como se describe por Wolthaus y cols. (17).

- La primera es tratar a los pacientes en respiración libre, pero sin conocimiento específico del movimiento respiratorio, con márgenes teniendo en cuenta el movimiento respiratorio del objetivo. Esto da como resultado grandes volúmenes irradiados, ya que los márgenes deben adaptarse para abarcar en gran medida este movimiento sin saberlo realmente.
- El segundo es tratar con volumen objetivo interno (ITV), que es el volumen del tumor en todas las fases respiratorias más márgenes de configuración adicionales. Esta estrategia requiere una evaluación del movimiento del tumor y su reproducibilidad en el tiempo por diferentes medios (CT4D, PET-CT4D, adquisición de fases de inhalación y exhalación, etc.).
- La tercera es conseguir una reducción de la ITV por bloqueo respiratorio o compresión abdominal. La compresión abdominal es ampliamente utilizada en la SBRT hepática (14,15,18-24).
- Otra forma de reducir la ITV es identificar todas las fases respiratorias como en el tratamiento base ITV, pero elegir las fases para el tratamiento, ya sea los más reproducibles o los de mínimo movimiento. Esto requiere poder identificar las fases

durante la planificación y el tratamiento; y conseguir detener la irradiación fuera de estas fases.

- La última estrategia es identificar una posición media ponderada en el tiempo, aplicar márgenes y tratar sobre ese volumen, en lugar de sobre toda la ITV. Con esa estrategia, el riesgo es perder el objetivo durante un tiempo mínimo de la fase respiratoria, que tiene que ser insignificante para no tener consecuencias clínicas.

El manejo respiratorio puede utilizar una variedad de métodos, que incluyen el control respiratorio, el seguimiento del tumor, la minimización del movimiento de los órganos o métodos dirigidos al paciente (26).

IMPLANTES DE FIDUCIALES

Pocos equipos optan por realizar implantes fiduciales, quizás porque los pacientes derivados para SBRT suelen ser frágiles y un procedimiento no invasivo completo podría ser más adecuado para ellos (15,22,27-30).

No obstante, el uso de fiduciales es una forma fiable de evaluar el movimiento respiratorio durante la planificación y/o el tratamiento, ya que las metástasis hepáticas suelen ser invisibles sin la inyección de contraste. Si están presentes, los clips quirúrgicos de cirugías previas, las prótesis de vías biliares o los catéteres de quimioterapia pueden desempeñar el mismo papel que los fiduciales (31). El uso de fiduciales (3-5 fiduciales de oro) parece ser obligatorio cuando se usa Cyberknife® para la SBRT hepática (27-30).

ADQUISICIÓN DE IMÁGENES PARA CONTORNEAR

A los pacientes se les realiza una tomografía computarizada (TC) de fase arterial temprana adquirida al final de la espiración y una TC de fase venosa también adquirida al final de la espiración. Los cortes de TC son generalmente cada 1,25 mm. Después de estas exploraciones, se obtiene una tomografía computarizada de cuatro dimensiones (4D) para capturar el movimiento respiratorio, así como para servir como una exploración de fase retardada. La TC bi o trifásica con contraste parece ser obligatoria para la planificación de la SBRT hepática. Casi todas las series publicadas utilizaron el corregistro PET/TC y/o resonancia magnética (RM) para mejorar el contorno. Pocos equipos utilizaron estas últimas modalidades en la posición de tratamiento, aunque podrían mejorar el contorneo (12,13,18). Las imágenes metabólicas parecen ser de particular interés ya que se ha demostrado que la RM y la TC subestiman el tamaño del tumor en una cohorte quirúrgica con correlación radiográfica a patológica (32).

El uso de CT4D con adquisición de imágenes en inspiración para evaluar el movimiento hepático, aun-

que no es obligatorio, ayuda con la evaluación del movimiento del tumor en SBRT pulmonar y abdominal. Quedan algunas dudas sobre si puede o no representar adecuadamente el movimiento intrafraccional diario de los tumores abdominales (33).

El uso de PET-CT4D en la posición de tratamiento puede definir mejor los movimientos respiratorios del target hepático y mejorar la planificación de volúmenes para la SBRT de metástasis hepáticas (34).

La técnica de imagen ideal para la SBRT hepática podría incorporar, por lo tanto, TC trifásica, TC 4D, RM y TC 4D-PET, todas en la misma posición del tratamiento.

CONTORNEO Y MÁRGENES

El volumen tumoral macroscópico (GTV) es el volumen del tumor visto en los exámenes de planificación. No se agrega ningún margen de volumen que incluya enfermedad subclínica adicional. Se crea un volumen objetivo interno (ITV) para tener en cuenta el movimiento del tumor si se evalúa en los exámenes de planificación. El movimiento hepático relacionado con la respiración puede evaluarse mediante TC4D, RM o fluoroscopia bidimensional de kilovoltaje (kV) para determinar los márgenes de volumen objetivo de planificación apropiados (18).

Los tratamientos controlados por la respiración centrados en la exhalación final o las técnicas de contención de la respiración pueden requerir poco o ningún ajuste para el ITV. Sin embargo, si los pacientes son tratados con respiración libre, se debe considerar la creación de un ITV o el uso de un margen de volumen objetivo de planificación final (PTV) que tenga en cuenta el grado de movimiento del tumor. La expansión de PTV se establece según la práctica institucional individual según la frecuencia y el tipo de imagen guiada, la el manejo del movimiento respiratorio y la presencia o no de marcadores fiduciales. Lo habitual es utilizar la activación respiratoria en presencia de fiduciales y, por lo general, una expansión de 3 mm del GTV es suficiente. Si los pacientes respiran libremente con compresión abdominal y sin fiduciales, los márgenes típicos de PTV pueden oscilar entre 5 y 10 mm. Un margen radial de 5 mm y un margen craneocaudal de 10 mm son ampliamente elegidos en los estudios publicados sobre metástasis hepáticas tratadas con SBRT (37-40).

Todos los márgenes deben adaptarse a la técnica de tratamiento utilizada, incluidas las contenciones y su precisión, la gestión del movimiento para la planificación del tratamiento y la precisión de la imagen guiada antes y durante la administración del tratamiento (41).

La sociedad científica RTOG ha publicado pautas de consenso sobre el contorno de tumores hepáticos. Los órganos de riesgo incluyen parénquima hepático normal, médula espinal, corazón, pared torácica, esófago,

riñones, estómago, intestino delgado y grueso y tracto biliar central, definido por una expansión de 15 mm de la vena porta desde la confluencia esplénica hasta la primera bifurcación de las venas porta izquierda y derecha (42).

PRESCRIPCIÓN DE DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Se han publicado numerosos artículos con fraccionamientos y dosis de prescripción para SBRT muy variados, sin embargo no existen un consenso establecido para seleccionar el mejor fraccionamiento y la dosis más óptima. Las dosis ablativas se pueden lograr mediante esquemas hipofraccionados que van desde 1 a 15 fracciones. La dosis de prescripción a menudo está limitada por el volumen del hígado normal, la función hepática subyacente y las limitaciones del tejido normal adyacente. Entre otros factores, las consideraciones a tener en cuenta incluyen la histología del tumor, el número y el tamaño de las lesiones. Los datos sugieren que las histologías radioresistentes, como el melanoma y el carcinoma de células renales, requieren dosis de 48 Gy en tres fracciones (82). De manera similar, para las metástasis colorrectales los datos sugieren que puede ser necesaria una dosis de 48 Gy en tres fracciones para optimizar el control local (84). Otros factores incluyen el número y tamaño de las lesiones y su ubicación. Por lo tanto, la elección de la dosis de prescripción y el fraccionamiento deben lograr un equilibrio entre maximizar la eficacia y preservar las estructuras críticas adyacentes. Lo habitual es usar una dosis entre 45 a 54 Gy en tres fracciones para tumores periféricos, pequeños, lesiones únicas y lejos de órganos de riesgo, y emplear dosis más altas particularmente en metástasis de carcinoma colorrectal, carcinoma de células renales o melanoma. Para tumores más grandes ubicados más centralmente o cerca del intestino, el esófago, el estómago o el corazón, generalmente se usa una dosis de 40 a 50 Gy en cinco fracciones.

PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los objetivos de la planificación del tratamiento incluyen una dosis de prescripción que se ajuste estrictamente al volumen objetivo, una distribución de dosis ablativa y no uniforme dentro del PTV con las dosis más altas dentro del GTV, una disminución rápida de la dosis en todas las direcciones fuera del *target*, gradientes de dosis altos entre dosis normales adyacentes tejido y el objetivo, y la mayor reducción de dosis posible a los OAR (42). En la tabla I están recogidos los criterios limitantes de dosis de los OAR según los fraccionamientos más empleados.

Es esencial para la planificación del tratamiento la evaluación meticulosa del histograma de dosis-volumen

TABLA I
DOSIS PRECRITAS Y LIMITANTES COMUNES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS CON SBRT

<i>Metástasis hepáticas</i>	<i>45-75 Gy en 4-5 fracciones</i>
<i>Órganos de riesgo</i>	<i>Límite de dosis sugeridas</i>
Hígado	$\geq 700 \text{ mL} < 21 \text{ Gy}$ (5 fracciones) $\geq 700 \text{ mL} < 15 \text{ Gy}$ (3 fracciones)
Dosis media al hígado	$\leq 15,4 \text{ Gy}$
Estómago	$D_{\text{max}} < 40 \text{ Gy}$
Duodeno	$V_{25} < 9 \text{ mL}$
Intestino delgado	$V_{30} < 5 \text{ mL}$ $V_{35} < 1 \text{ mL}$
Riñón	$V_5 < 50 \text{ Gy}$
Riñón (ipsilateral)	$V_{12.3\text{Gy}} < 130 \text{ mL}$
Pared torácica	$V_{30} < 30 \text{ mL}$ $D_{2\text{mL}} < 27 \text{ Gy}$
Corazón	$D_{\text{mean}} < 12 \text{ Gy}$ $V_{15} < 10 \%$
Médula espinal	$D_{\text{max}} < 15 \text{ Gy}$ (3 fracciones)

y los niveles de isodosis, prestando atención específica a la cobertura del objetivo, la dosis a los OAR, la homogeneidad de la dosis y los gradientes de disminución de la dosis (Fig. 1).

Por lo general, el objetivo es tener al menos el 95 % del volumen objetivo cubierto por el 100 % de la dosis prescrita. Dada la caída rápida de la dosis fuera del volumen objetivo, las dosis máximas globales del 110 % al 130 % de la dosis recetada son aceptables, pero deben ubicarse dentro del volumen objetivo, preferiblemente dentro del GTV. Las dosis de prescripción pueden estar limitadas por las restricciones del tejido normal, en cuyo caso se suele elegir la dosis máxima de prescripción que permita cumplir con estas restricciones. Un enfoque alternativo es mantener la dosis de prescripción deseada, pero otorgar mayor prioridad al cumplimiento de las limitaciones de OAR y, por lo tanto, reducir la cobertura objetivo a menos del 95 %. No hay datos que respalden claramente un enfoque u otro, pero los profesionales deben tener en cuenta la dosis mínima de PTV y GTV. El número y la ubicación de los haces se individualiza para minimizar el volumen hepático efectivo irradiado y evitar tejidos normales en serie, como el estómago y el duodeno.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

Los informes iniciales sobre SBRT para tumores hepáticos han mostrado unos resultados prometedores en cuanto a control tumoral y una toxicidad mínima para los pacientes seleccionados con tumores primarios hepáticos, metástasis y poblaciones mixtas, como se representa en las tablas II y III.

Dentro de la serie de estudios retrospectivos (Tabla II), Fumagalli y cols. (44), informaron de una de las mayores series de SBRT para pacientes con metástasis hepáticas irresecables. Un total de 75 pacientes y 113 lesiones metastásicas hepáticas (70 % origen gastrointestinal) fueron tratadas entre julio de 2007 y junio de 2010.

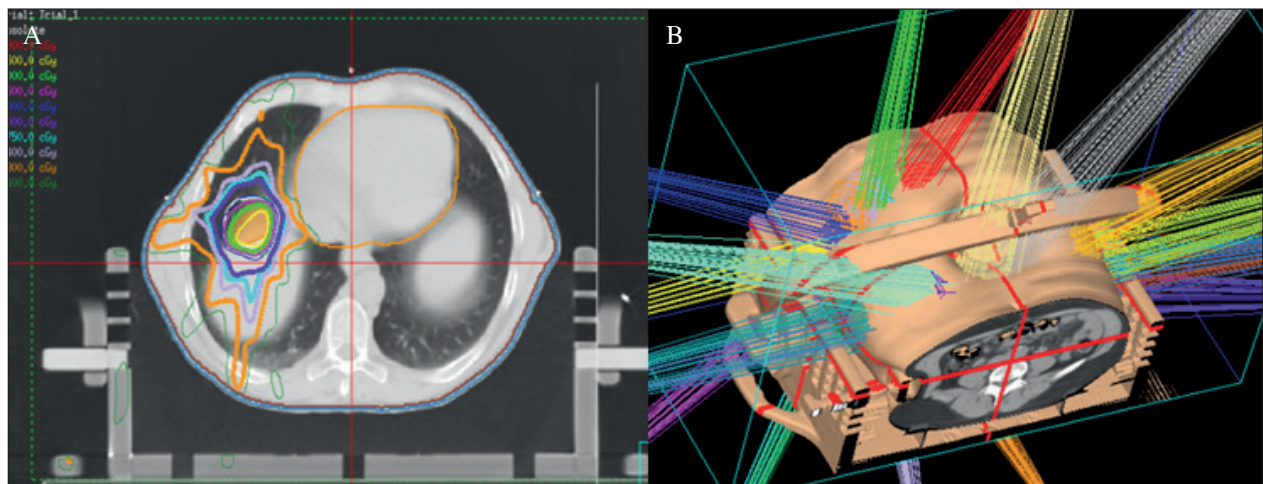


Fig. 1. Plan de SBRT sobre lesión única metastásica en el hígado. A. Imagen axial de distribución de dosis. B. Haces de radiación sobre la lesión. La dosis media en el hígado no afectado fue de 6,2 Gy. El paciente fue tratado con cinco fracciones de 10 Gy para una dosis total de 50 Gy.

TABLA II
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADIOCIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento	Toxicidad	Resultados
Kress et al. (2012) (43)	11 pts (14 lesiones) 100 % CRC	99,7cc (21-225 cc)	16-42 Gy (3-5 fr)	NR	21 m	9 % (1): elevación enzimática grado III No GIV-V	LC: 80 % OS 2 y: 26 %
Fumagalli et al. (2012) (44)	75 pts (113 lesiones) 70 % GI	2,8 cm (0,7-10 cm)	27-54 Gy (3-6 fr)	NR	17 m (14-21 m)	No ≥ G III	LC 1 y: 84 % LC 2 y: 66 % OS 2 y: 70 %
Yuan et al. (2014) (45)	57 pts (31,5 % ccR, 14,6 % páncreas, 12,2 % c. mama, 12,2 % c. pulmón, 8,7 % CHC, 7,2 % c. gástrico, 3,5 % c. renal)	27,62 cc (2,5-126 cc)	39-54 Gy (3-7 fr)	2,5 cc- 125,6 cc	20,5 m (1-64 m)	No ≥ G III	LC 1 y: 94 % LC 2 y: 90 % OS 1 y: 69 % OS 2 y: 56 %
Choron et al. (2017) (46)	33 pts (40 % ccR, 12 % c. ovario, 12 % c. mama, 9 % melanoma, 6 % c. pulmón, 6 % CHC, 15 %: otros)	4 cm (1,6-13,9 cm)	22,5-42 Gy (3-5 fr)	41 cc (7-182 cc)	8,1 m (1,2-23,5 m)	No ≥ G III 6 % (2): toxicidad GI Grado I-II	LC: 87 % OS: 66 % OSm: 11 m
Fracek et al. (2014) (47)	13 pts (54 % ccR, 15,4 % CHC, 15,4 % ca. gástrico, 15,4 % otros)	40,9 cc (1,3-430 cc)	30-45 Gy (3-6 Gy)	3-430 cc	10,8 m (7-16 m)	No ≥ G III 7,2 % (1): toxicidad GI Grado I-II	LC: 72 %
Lanciano et al. (2012) (48)	30 pts (13,3 % colangiocarcinoma intrahepático, 10 % CHC, 23 metástasis [50 % ccR, 10 % ca. mama, 6,7 % c. pulmón, 3,3 % c. gástrico, 3,3 % páncreas, 3,3 % esófago])	25,33 cc (0,5-316 cc)	36-60 Gy (3 fr)	60,9 cc (2,29-316 cc)	22 m (10-40 m)	No ≥ G III	LC 2 y: 75 % (Si BED > 10 cGy) OS 1 y- 2 y-3 y: 73 %, 31 %, 17 %; OSm: 20 m
García et al. (2017) (49)	9 pts (45 % ca. mama, 22,2 % c. pulmón, 11 % ccR, 11 % c. páncreas, 11 % otro)	2,3 cm; 40,9 cc (7,2-181,7 cc)	40-60 Gy (3-5 fr)	41 cc (7-182 cc)	15,2 m (6-28 m)	No ≥ G III	LC 1 y: 89 % OS 1 y: 66 %

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADIOCIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento	Toxicidad	Resultados
Blomgren et al. (1995) (50)	14 pts (78 % ccR, 7,1 % c. ano, 7,1 % c. renal, 7,1 % c. ovario)	3-260 ml	7,7-45 Gy (1-4 fr)	78 cc (2-62 cc)	1,5-38 m	14,2 % (2) Gastritis hemorrágica G III	LC: 80 % Tasa respuesta: 50 %
Wada et al. (2004) (51)	11 pts (45,5 % metástasis. NR; 54,5 % T. primario hepático. NR)	23 mm (10-50 mm)	45 Gy (3 fr)	NR	18 m (4-46 m)	No ≥ G III	LC 2 y: 71,2 %
Wulf et al. (2006) (52)	44 pts (88,6 % metástasis: 45 % ccR, 21,5 % c. mama, 7,8 % c. ovario, 25,5 % otros)	9-355 ml	30-37,5 Gy (3 fr) 26 Gy (1 fr)	53-163 cc	15 m (2-48 m)	No ≥ G II	LC 1 y: 92 % LC 2 y: 66 % OS 1 y: 72 % OS 2 y: 32 %
Katz et al. (2007) (53)	69 pts (29 % ccR, 23,2 % c. mama, 13 % c. páncreas, 7,2 % c. pulmón, 27,5 % otros)	2,7 cm (0,6-12,5 cm)	30-55 Gy (1-15 fr)	NR	14,5 m (3,6-37 m)	No ≥ G III	LC 10 m: 76 % LC 20 m: 57 % OSm: 14,5 m
Van der Pool et al. (2010) (54)	20 pts (100 % ccR)	2,3 cm (0,7-6,2 cm)	30-37,5 Gy (3 fr)	NR	26 m (6-57 m)	10 % (2) Elevación enzimática G III 5 % (1) fractura de costilla	LC 1 y: 100 % LC 2 y: 74 % OS 1 y: 100 % OS 2 y: 83 % OSm: 34 m
Chang et al. (2011) (55)	65 pts (102 lesiones; 100 % ccR)	30,1 ml (0,6-3088 ml)	22-60 Gy (1-6 fr)	NR	1,2 años (0,3-5,2 a)	Aguda: 17 % (11) gastrointestinal ≥ G II 3,6 % (2) Elevación enzimática G III Crónica: 6,6 % (4) gastrointestinal ≥ G II	LC 12 m: 67 % LC 18 m: 65 % LC 24 m: 55 % >42 Gy: OS 12 m: 72 % OS 18 m: 55 % OS 24 m: 38 % LC 12 m: 84 % LC 18 m: 84 % LC 24 m: 66 %

TABLA III
ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADIOTERAPIA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento Mediana/rango	Toxicidad	Resultados
Ambrosino et al. (2009) (27)	27 pts (11 ccR, 10 ca. páncreas, 2 ca. mama, 4 otros)	69 cc (20-165 cc)	25-60 Gy (3 fr)	81,6ml +/- 35,9 ml	13 m (6-16 m)	Disfunción hepática leve 36 % (10) y moderada 31 % (8). 7,4 % (2) Derrame pleural. 11 % (3) alteraciones hemáticas (TEP, Trombosis portal y Hemorragia digestiva alta).	LC 2 y: 75 % (si DBE > 10 cGy) LC: 74 %
Herfarth et al. (2001) (56) Fase I-II	35 pts (55 localizaciones M1. NR)	10ml (1-132 ml)	14-26 Gy (1 fr)	NR	5,7 m (1-26,1m)	NR	LC 1y: 71 % LC 18 m: 67 % LC 2 y: 62 % OS 1 y: 72 % OS 2 y: 62 %
Méndez Romero et al. (2006) (57) Fase I-II	25 pts 45 lesiones (82 % ccR, 5,8 % c. pulmón, 5,8 % c. mama, 5,8 % carcinoide) 18 % CHC	22,2 ml (1,1-322 ml)	30-37,5 Gy (3 fr)	NR	12,9 m (0,5-31 m)	4 pts ≥ G III: 4 % (1) Insuficiencia hepática GV 8 % (2) Elevación enzimática G III 4 % (1) Astenia G III	LC 1 y: 94 % LC 2 y: 86 % OS 2 y: 62 %
Hoyer et al. (2006) (58) Fase II	64 pts (44 metástasis hepáticas; 100 % ccR)	3,5 cm (1-8,8 cm)	45 Gy (3fr)	NR	4,3 años	2,3 % (1) Insuficiencia hepática GV 5 % (2) Toxicidad gastrointestinal tardía G IV	LC 2 y: Por tumor: 79 %; Por paciente: 64 % OS 1 y: 67 % OS 2 y: 38 % OS 3 y: 22 %

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADIOCIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento Mediana/ rango	Toxicidad	Resultados
Rusthoven et al. (2009) (23) Fase I-II	47 pts (37,5 % ccR, 21 % c. pulmón, 8,5 % c. mama, 6,4 % c. ovario, 6,4 % c. esófago, 4,2 % CHC, 21,3 % otros)	14,93 ml (0,75-97,98)	30-60 Gy (3 fr)	2,7 cm (0,4-5,8 cm)	16 m (6-54)	No ≥ G III Tardía: < 2 % G III-IV	LC 1 y: 95 % LC 2 y: 92 % OSm: 20,5 m
Lee et al. (2009) (21) Fase I-II	68 pts (58 % ccR, 18 % c. mama, 6 % c. biliar, 3 % c. pulmón, 3 % c. anal, 3 % melanoma, 9 % otros)	75,9 ml (1,2-3090 ml)	27,7-60 Gy (6 fr)	NR	10,8 m	7 pts ≥ G III: 3 % (2) Gastritis 3 % (2) Náuseas/vómitos 3 % (2) Trombopenia 1,5 % (1) Astenia	LC 1 y: 71 % OSm: 17,6 m
Goodman et al. (2010) (28) Fase I	26 pts (19 metástasis hepáticas: [6 ccR, 3 páncreas, 2 gástrico, 2 c. ovario, 6 otros]; 5 colangiocarcinoma intrahepático; 2 CHC)	32,6 ml (0,8-146,6 ml)	18-30 Gy (1 fr)	NR	17 m (2 -55 m)	No ≥ G III Tardía: 4 pts G II: 2 astenia, 2 gastrointestinal 3 % (2)	Tasa Fallo local 1y: 23 % Global: OSm: 28,6m OS 1 y: 64,3 % OS 2 y: 50,4 % Metástasis hepáticas: OS 1 y: 61,8 % OS 2 y: 49,4 % Primario hepático: OS 1 y: 71,4 % OS 2 y: 53,6 %
Scheffer et al. (2005) (24) Fase I	18 pts (6 ccR, 4 c. pulmón, 2 CHC, 1 c. vejiga, 1 c. mama, 1 c. esófago, 1 c. ORL, 1 C. ovario, 1 c. páncreas)	18 ml (3-98 ml)	36-60 Gy (3 fr)	41 ml (8-210 ml)	19 m (6-232 m)	No ≥ G II	NR

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADICIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento Mediana/ rango	Toxicidad	Resultados
Hong et al. (2017) (59) Fase II	89 pts (34 ccR, 13 c. páncreas, 12 c. esofagogástrico, 22 otros, 8 CHC)	2,5 cm (0,5-11,9 cm)	30-50 Gy (5 fr)	NR	30,1 m (14,7-53,8 m)	No ≥ G III	OSm 18,1 m LC 1 y: 71,9 % LC 3 y: 61,2 %
Scortetti et al. (2015) (60) Fase II	43 pts (100 % metástasis hepáticas: 71 % [30] colon, 29 % [12] recto)	3,5 cm (1,1-5,4 cm)	75 Gy (3 fr)	54,9 cc (7,7-909,10 cc)	24 m (4-47 m)	No ≥ G III	OSm: 29,2 m PFS: 12 m LC 2 y: 91 % OS 2 y: 65 %
Feng et al. (2018) (61) Fase II	90 pts (116 lesiones) 77 % (69) CHC 19 % (17) M1 hepáticas (NR) 4 % (4) colagiocarcinoma intrahep.	3 cm (0-13 cm)	23-60 Gy (3-5 fr)	NR	37 m	No ≥ G III Tardía: 4 pts elevación enzimática ≥ G III; 14 % elevación 1 punto CP y 7 % elevación 2 puntos CP 1 pts sangrado duodeno G III	LC 1 y: 99 % LC 2 y: 95 % OS 1 y: 67 % OS 2 y: 36 %
Tse et al. (2008) (62) Fase I	41 pts (31 CHC, 10 M1 NR)	173 cc (9-1913 ml)	24-54 Gy (6 fr)	NR	17,6 m (10,8-39,2 m)	63,4 % (26) elevación enzimática ≥ G III 5 % (2) Obstrucción biliar transitoria	CL 1y: 65 % OSm (CHC): 11,7 m OSm (M1): 15 m

La mediana del diámetro de las lesiones fue de 2,8 cm (rango 0,7-10 cm), alcanzando unas tasas de control local a 1 y 2 años del 84 % y 66 %, respectivamente. La tasa de supervivencia global a los dos años fue del 70 % (IC del 95 %: 55-81 %). Respecto a las toxicidades observadas, no se detectaron toxicidades mayores o iguales a grado 3 reseñables.

En términos de toxicidad, la gran mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha, muestran una incidencia muy baja de toxicidades \geq grado 3. Un ejemplo de ello, Chang y cols. (55) en el año 2011, informaron del resultado de 65 pacientes con metástasis hepáticas (102 lesiones tratadas, 100 % origen colorrectal) con SBRT y una mediana de seguimiento de 1,2 años (rango 0,3-5,2 años), alcanzando unas tasas de control local y de supervivencia general a los 24 meses de 55 % y 38 %, respectivamente. Respecto a las toxicidades observadas, solo dos pacientes (3,6 %) presentaron toxicidad aguda grado 3, manifestada como elevación enzimática, sin evidencia de toxicidades superiores grado 4 o 5.

Dentro de los estudios prospectivos más recientes (Tabla III), Feng y cols. (61), representaron unas de las mayores series prospectivas de SBRT para pacientes con lesiones hepáticas irresecables mixtas publicadas hasta la fecha. Un total de 90 pacientes y 116 lesiones tratadas (carcinoma hepatocelular, metástasis hepáticas y colangiocarcinoma intrahepático) se incluyeron en el presente trabajo, con un tamaño medio de 3 cm y mediana seguimiento 37 meses, alcanzaron una tasa de control local y supervivencia general a 2 años del 95 % y 36 % respectivamente. Ningún paciente presentó toxicidad aguda mayor o igual grado 3. Durante el periodo de seguimiento 4 de los pacientes, presentaron toxicidad tardía mayor o igual a grado 3 (astenia, elevación enzimática y toxicidad digestiva).

Podemos concluir que la radiocirugía o SBRT es una alternativa de tratamiento local segura y eficaz para las metástasis hepáticas en casos no candidatos a cirugía en la que se aplican altas dosis de radiación en un número limitado de sesiones mientras reduce la radiación a los tejidos sanos adyacentes. Esto permite que sea más eficaz y reduce los efectos secundarios. En el manejo multidisciplinario de las lesiones malignas hepáticas, la SBRT se suma a nuestro arsenal de modalidades de tratamiento local como terapia complementaria o de rescate.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, et al. Palliative care and endstage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7602-21.
2. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiation Oncology* 2018;13:26.
3. Hoyer M, Swaminath A, Bydderint S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Radiation Oncology Biol Phys* 2012;82(3):1047-57.
4. Bekaii-Saab T, Wu C. Seeing the forest through the trees: a systematic review of the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(1):9-34.
5. Dawson LA, Balter JM. Interventions to reduce organ motion effects in radiation delivery. *Semin Radiat Oncol* 2004;14(1):76-80.
6. House MG, Ito H, Gonen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010;210:744-5.
7. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: A 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:668-76.
8. Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009;96:1101-13.
9. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: Analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006;244:524-35.
10. Dawson LA, Eccles C, Craig T. Individualized image guided isocenter-based liver cancer SBRT. *Acta Oncol* 2006;45(7):856-64.
11. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 2006;7:848-58.
12. Van De Voorde L, Vanneste B, Houben R, et al. Image-guided stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2015;41(2):249-56.
13. Llacer Moscardo C. Imaged-guided liver SBRT using VMAT and real-time adaptive tumor gating. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):141-9.
14. Scorsetti M, Bignardi M, Alongi F, et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: feasibility and clinical preliminary results. *Acta Oncol Stockh Swed* 2011;50(4):528-38.
15. Méndez Romero A, Keskin-Cambay F, van Os RM, et al. Institutional experience in the treatment of colorectal liver metastases with stereotactic body radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):126-31.
16. Dreher C, Oechsner M, Mayinger M, et al. Evaluation of the tumor movement and the reproducibility of two different immobilization setups for image-guided stereotactic body radiotherapy of liver tumors. *Radiat Oncol* 2018;13:15.
17. Wolthaus JWH, Sonke J-J, van Herk M, et al. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1229-38.
18. Andratschke NH, Nieder C, Heppt F, et al. Stereotactic radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival. *Radiat Oncol Lond Engl* 2015;10:69.
19. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19(1):164-70.16.

CORRESPONDENCIA:

José Luis López Guerra
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)
CSIC/Universidad de Sevilla
Oncología Radioterápica
Avenida Manuel Siurot s/n
41013 Sevilla
e-mail: chanodetriana@yahoo.es

20. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol Stockh Swed* 2006;45(7):848-55.
21. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(10):1585-91.
22. 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 Stockh Swed* 2006;45(7):831-7.
23. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(10):1572-8.
24. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1371-8.
25. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):838-47.
26. 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.
27. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009;29(8):3381-4.
28. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol* 2010;78(2):486-93.
29. Stintzing S, Hoffmann RT, Heinemann V, et al. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2010;46(6):1026-32.
30. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):e39-47.
31. Llacer Moscardo C. Imaged-guided liver SBRT using VMAT and real-time adaptive tumor gating. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):141-9.
32. Tanenbaum D, Hall WA, Mittal P, et al. Radiographic to pathologic correlation of gross tumor size of hepatic metastases from colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(3):S205.
33. Ge J, Santanam L, Noel C, et al. Planning 4-dimensional computed tomography (4DCT) cannot adequately represent daily intrafractional motion of abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol* 2013;85(4):999-1005.
34. Riou O, Serrano B, Azria D, et al. Integrating respiratory-gated PET-based target volume delineation in liver SBRT planning, a pilot study. *Radiat Oncol Lond Engl* 2014;9:127.
35. Riou O, Llacer Moscardo C, Fenoglio P, et al. SBRT planning for liver metastases: A focus on immobilization, motion management and planning imaging techniques. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):103-10.
36. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol* 2012;82(3):1047-57.
37. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol* 2007;16(1):33-45.
38. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10(9):1059-69.
39. Boutros C, Espat NJ. What, how, and when to offer nonresectional therapy for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2011;15(3):420-2.
40. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2009;45(17):2947-59.
41. Comito T, Clerici E, Tozzi A, et al. Liver metastases and SBRT: a new paradigm? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20(6):464-71.
42. Qian Y, Weiner, JP, Moding EJ, et al. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (SBRT) Cap 15. Liver SBRT. DOI: 10.1891/9780826168573.0015.
43. Kress MS, Collins BT, Collins SP, et al. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer: analysis of safety, feasibility and early outcomes. *Front Oncol* 2012;2:8.
44. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S, et al. A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiat Oncol* 2012;7:164.
45. Yuan ZY, Meng MB, Liu CL, et al. Stereotactic body radiation therapy using Cyberknife system for patients with liver metastases. *Onco Targets Ther* 2014;7:915-23.
46. Choron RL, Kwiatt ME, LaCouture TA, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases: early experience with the Cyberknife robotic radiosurgery system. *Am J Clin Cancer Res* 2014;2:1-12.
47. Fraczek M, Sobocki J, Pe_dziwiatr K, et al. Robotic stereotactic body radiation therapy for liver-limited malignant tumors. *Videosurg Miniinv* 2014;9:511-6.
48. Lanciano R, Lamond J, Yang J, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors. *Front Oncol* 2012;2:23.
49. García R, Santa-Olalla I, Lopez Guerra JL, et al. Robotic radiosurgery for the treatment of liver metastases. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):111-7.
50. Blomgren H, Lax I, Naslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34:861-70.
51. Wada H, Takai Y, Nemoto K, et al. Univariate analysis of factors correlated with tumor control probability of three-dimensional hypofractionated high-dose radiotherapy for small pulmonary or hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1114-20.
52. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006;45:838-47.
53. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-8.
54. Van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:377-382.
55. Chang D, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060-9.
56. Herfarth KK, Debus J, Wannemacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: Update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2004;38:100-5.
57. 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;45:831-7.
58. Hoyer M, Roed H, Traberg HA, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45:823-30.
59. Hong TS, Wo JY, Borger DR, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9).
60. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(3):543-53.
61. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized adaptive stereotactic body radiotherapy for liver tumors in patients at high risk for liver damage: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;4:40-7.
62. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:657-64.