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

Radioterapia estereotáxica hepática e inmunoterapia en el carcinoma hepatocelular

Stereotactic hepatic radiation therapy and immunotherapy in hepatocellular carcinoma

Carmen Cañadillas Navero[1], Íñigo San Miguel Arregui[2], Luis Alberto Pérez-Romasanta[3]

[1]*Unidad Satélite de Radioterapia de Ávila. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Salamanca.* [2]*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Salamanca.* [3]*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca. Universidad de Salamanca. Salamanca*

Resumen

La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) es una modalidad ablativa emergente para el carcinoma hepatocelular (CHC). Se han utilizado varias terapias alternativas locales y regionales para prevenir la progresión de la enfermedad, paliar los síntomas y retrasar la insuficiencia hepática. La SBRT es una técnica no invasiva que consiste en administrar dosis ablativas de radiación a los tumores sin afectar el tejido hepático normal o no tumoral. La incorporación de la SBRT en el tratamiento multidisciplinario del CHC está siendo gradual. Inicialmente se aplica cuando otras terapias dirigidas al hígado han fracasado o están contraindicadas y se intenta en combinación con otras terapias locorregionales o sistémicas para situaciones más desfavorables. Ha habido mucho interés en aumentar el efecto de la radiación sobre los tumores combinándola con la inmunoterapia. Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia disponible para evaluar la viabilidad clínica y la eficacia de la SBRT para el CHC y explorar nuevos conceptos de radiopotenciación mediante la combinación de SBRT con nuevas terapias. Quedan muchas preguntas con respecto a la forma óptima de ensamblar los tratamientos, por lo que se necesitan ensayos adicionales para evaluar y consolidar estas terapias prometedoras para el CHC.

Palabras clave:
Radioterapia.
Carcinoma hepatocelular.
Inmunoterapia.

Abstract

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) is an emerging ablative modality for hepatocellular carcinoma (HCC). A number of local and regional alternative therapies have been used to prevent disease progression, alleviate symptoms, and delay liver failure. SBRT is a non-invasive technique that involves delivering ablative doses of radiation to tumors without affecting normal or non-tumor liver tissue. The incorporation of SBRT into the multidisciplinary treatment of HCC is being gradual, initially applied when other liver-directed therapies have failed or are contraindicated and is tried in combination with other locoregional or systemic therapies for more unfavorable situations. There has been much interest in increasing the effect of radiation on tumors by combining it with immunotherapy. This review aims to synthesize the available evidence to assess the clinical feasibility and efficacy of SBRT for HCC, and to explore new concepts of radiopotentiation by combining SBRT with novel therapies. Many questions remain regarding the optimal way to assemble treatments, so additional trials are needed to evaluate and consolidate these promising therapies for HCC.

Keywords:
Radiotherapy.
Hepatocellular cancer.
Immunotherapy.

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

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

Cañadillas Navero C, San Miguel Arregui Í, Pérez-Romasanta LA. Radioterapia estereotáxica hepática e inmunoterapia en el carcinoma hepatocelular. Rev Cáncer 2025;39(3):127-145

DOI: 10.20960/revcancer.00118

Correspondencia:
Luis Alberto Pérez-Romasanta. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario de Salamanca. P.º de San Vicente, 182. 37007 Salamanca
e-mail: lapromasanta@saludcastillayleon.es

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

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC), la neoplasia hepática primaria más frecuente, constituye la sexta neoplasia más común a nivel mundial y ocupa el tercer lugar en mortalidad relacionada con el cáncer (1). La cirrosis es la principal etiopatogenia subyacente del CHC, asociada a la hepatitis viral crónica, el consumo excesivo de alcohol y otros factores causales (2). El manejo óptimo del CHC requiere una evaluación integral que abarque tanto la carga tumoral como variables específicas del paciente (por ejemplo, la edad, comorbilidades hepáticas y función hepática), lo que exige un enfoque multidisciplinario para definir el régimen terapéutico más eficaz (3).

Tradicionalmente, el papel de la radioterapia (RT) en el tratamiento del CHC se ha limitado a la administración de dosis bajas con técnicas convencionales e intención paliativa, limitadas por el riesgo de lesionar el parénquima hepático sano (altamente radiosensible) y por las incertidumbres técnicas en la delimitación tumoral y la administración del tratamiento. No obstante, los avances en la imagenología, el perfeccionamiento de las técnicas de RT y las mejoras en los programas de planificación del tratamiento, junto con una mejor comprensión de la tolerancia hepática a la radiación, han permitido aplicar dosis terapéuticas con intención curativa mediante radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, por sus siglas en inglés), también conocida como radioterapia ablativa estereotáctica (SABR) (4). La SBRT se ha empleado en casos seleccionados de CHC, sobre todo en pacientes con CHC confinado al hígado, que no son candidatos a cirugía curativa (5-8). También se recomienda como tratamiento de rescate del fallo local tras otras terapias (9). En pacientes con múltiples lesiones hepáticas o tumores irresecables, la combinación de SBRT con otros tratamientos está explorándose activamente (10,11). Además, en casos en los que el tumor causa síntomas o invade vasos sanguíneos, la SBRT puede tener valor paliativo. En ciertas situaciones, también se ha utilizado como puente hacia el trasplante hepático o la cirugía (12-14). La dosis y el esquema de SBRT se modifica de acuerdo con la extensión del tumor, su localización, la función hepática del paciente y los recursos tecnológicos disponibles.

En este presente trabajo revisaremos los resultados de la SBRT sobre el CHC en cuanto a control local (CL) y supervivencia global (SG), así como la toxicidad demostrada en las experiencias más recientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para esta revisión narrativa de la literatura se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed en la que se identificaron artículos revisados por pares centrados en los términos SBRT o SABR ("*Stereotactic Body Radiation Therapy*" o "*Stereotactic Ablative Radiotherapy*"), HCC ("*Hepatocellular Carcinoma*", "*Localised HCC*", "*Metastatic HCC*") e "*Immunotherapy*". A continuación, resumimos los hallazgos de estas fuentes para proporcionar una visión completa de la investigación actual en este campo.

Se incluyeron ensayos clínicos, metaanálisis y estudios retrospectivos/prospectivos publicados en inglés. Se seleccionaron los estudios relativos a las indicaciones, las contraindicaciones, los resultados del tratamiento, la evaluación de la respuesta y la toxicidad de la SBRT. También se han examinado estudios comparativos que evalúan la SBRT frente a otros tratamientos locorregionales, como TACE *(Trans-Arterial Chemo-Embolization)* y RFA *(Radio-Frequency Ablation).*

RESULTADOS

SBRT en tumores pequeños

En los últimos años, diversos estudios prospectivos han evaluado el papel de la SBRT como alternativa terapéutica en el tratamiento del CHC de pequeño tamaño, especialmente en pacientes no candidatos a cirugía o ablación térmica. La evidencia acumulada demuestra que la SBRT ofrece tasas elevadas de control local (CL) con perfiles aceptables de toxicidad, lo que ha permitido su posicionamiento como una modalidad ablativa con intención curativa en este contexto clínico.

En un ensayo clínico de fase II multicéntrico, Jang y cols. evaluaron a 50 pacientes con CHC pequeño tratados con SBRT (45-60 Gy en 3-5 fracciones) y observaron una tasa de CL a 2 años del 95,4 % y una supervivencia global (SG) del 68,7 %, con toxicidad hepática de grado ≥ 3 inferior al 5 % (15). De forma similar, en el estudio japonés STRSPH, Kimura y cols. analizaron a 65 pacientes con CHC ≤ 3 cm tratados con SBRT guiada por imagen y registraron una CL del 91 % a 3 años y una SG del 72 %, sin toxicidades hepáticas graves ni mortalidad asociada al tratamiento (16). Además, un estudio retrospectivo realizado en China por Sun y cols., incluido en la tabla de evidencia de la guía clínica de ASTRO, aporta datos relevantes sobre el uso de SBRT en CHC pequeño. Se incluyeron 108 pacientes con función hepática Child-Pugh A y tumor único de menos de 5 cm (diámetro medio: 2,3 cm), tratados con SBRT mediante CyberKnife con marcadores fiduciales y control respiratorio. La supervivencia global fue del 96,3 %, 89,8 % y 80,6 % a 1, 2 y 3 años, respectivamente, sin toxicidad hepática significativa (17).

En Europa, Durand-Labrunie y cols. llevaron a cabo un estudio de fase II (SABR-HCC) en pacientes con tumores ≤ 5 cm que recibieron entre 40 y 45 Gy en 3-5 fracciones. Los autores informaron de una tasa de CL a 2 años del 92 % y de una supervivencia libre de progresión del 34 %, sin eventos de toxicidad de grado ≥ 3 en más del 5 % de los casos (8).

La eficacia de la SBRT como tratamiento radical ha inspirado nuevas estrategias terapéuticas combinadas. Un ensayo piloto de fase II exploró el uso combinado de SBRT a dosis moderadas (3 × 8 Gy) e inmunoterapia neoadyuvante (tislelizumab) seguido de cirugía en pacientes con CHC resecable de pequeño tamaño. En esta cohorte, se observó una respuesta patológica completa en el 30 % de los casos, sin eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, lo que sugiere un posible beneficio sinérgico en contextos seleccionados (18).

El desarrollo tecnológico en radioterapia contribuye a mejorar los resultados de la SBRT sobre el CHC precoz, como muestran los equipos híbridos de resonancia magnética (RM) y LINAC. La SBRT guiada por RM en pacientes con CHC ha demostrado una mejora significativa en la precisión del seguimiento tumoral en tiempo real, lo que permite una reducción de márgenes de planificación sin comprometer la cobertura tumoral. Los resultados iniciales destacan la factibilidad técnica del procedimiento y la ausencia de toxicidades agudas o retardadas, lo que representa un avance relevante en la evolución tecnológica de la radioterapia ablativa (19).

Comparación de la SBRT con ablación por radiofrecuencia (RFA) y cirugía

La comparación directa entre SBRT y otras opciones terapéuticas curativas, como la RFA o la resección hepática, ha sido objeto de creciente interés con el objetivo de delimitar el papel relativo de la SBRT en el tratamiento del CHC en estadios precoces.

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico evaluó la eficacia de la SBRT frente a la RFA en pacientes con carcinoma hepatocelular recurrente de pequeño tamaño (≤ 5 cm). El estudio demostró una supervivencia libre de progresión local (LPFS) significativamente superior en el grupo tratado con SBRT (92,7 % frente a 75,8 %), sin diferencias relevantes en la SG a los dos años (97,6 % frente a 93,9 %). Ambos brazos mostraron perfiles similares de toxicidad, sin eventos adversos de grado ≥ 3 atribuibles al tratamiento. Estos hallazgos refuerzan el valor de la SBRT como opción ablativa efectiva, particularmente en pacientes con recurrencia tumoral que no son candidatos a terapias térmicas convencionales (20).

Un metaanálisis mostró que la SBRT ofrece tasas de CL significativamente superiores a la RFA en tumores ≥ 2 cm (93 % frente a 81 %), sin diferencias significativas en SG ni en toxicidad de grado ≥ 3 (8). Los autores identificaron una ventaja de la SBRT en lesiones localizadas en regiones anatómicas de difícil acceso para la ablación térmica, como áreas subdiafragmáticas o adyacentes a estructuras vasculares, donde la RFA puede verse limitada por el efecto *heat-sink* (21). Otra revisión sistemática y metaanálisis recopiló datos de más de treinta estudios, incluidos ensayos prospectivos y comparativos, que analizaban los resultados clínicos de la SBRT en lesiones hepáticas ≤ 5 cm. Los autores concluyeron que la SBRT proporciona una tasa de CL a 2 años del 90 % y una SG de aproximadamente el 76 %, con tasas de toxicidad de grado ≥ 3 inferiores al 3 %. La eficacia fue comparable a la observada con RFA, si bien la SBRT mostró ventajas técnicas en tumores de localización compleja o de acceso limitado para procedimientos ablativos térmicos (22).

La SBRT también se ha comparado con la resección hepática en estudios retrospectivos. Aplicando un análisis por puntuación de propensión para controlar los factores de confusión, se observaron tasas de CL a 3 años similares entre ambos grupos (92 %), con una SG ligeramente superior en el grupo quirúrgico (75 % frente a 68 %), aunque sin alcanzar significación estadística (23).

Estas evidencias están siendo progresivamente incorporadas en las guías clínicas internacionales (incluidas las de ASTRO y NCCN), que reconocen la SBRT como una opción ablativa válida en tumores pequeños, particularmente en casos en los que la RFA o la resección quirúrgica no son factibles.

SBRT en tumores en estadios intermedios (BCLC-B)

De acuerdo con las pautas del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), el estadio intermedio consiste en un tumor solitario de > 3 cm o multinodulares > 3 en número, con función hepática preservada o tumores difusos o infiltrantes sin afectación vascular. La resección quirúrgica, especialmente en pacientes no cirróticos, el trasplante hepático en hígado cirrótico y TACE/TARE *(Trans-Arterial Radio-Embolization)* en subgrupos que no son candidatos para la resección quirúrgica o trasplante de hígado se han utilizado como alternativas terapéuticas. Existe un interés creciente en los tratamientos emergentes, como la SBRT para el CHC en estadio intermedio (24). Varios estudios prospectivos han demostrado la eficacia y la seguridad de la SBRT en pacientes con CHC de gran tamaño inoperables, con tasas de CL al año en torno al 60-90 % y de SG al año en torno al 40-60 %, manteniendo la toxicidad grave (≥ 3) inferior al 15 % (25,26).

SBRT frente a TACE

Un reciente metaanálisis incluyó tres estudios de fase III con 142 pacientes que comparó SBRT con TACE (27). Los estudios incluyeron pacientes con enfermedad BCLC-A y BCLC-B, con una proporción variable de estadios B, entre el 0 % y el 85 % en los diferentes estudios. La radioterapia se administró de 3 a 15 fracciones, con una dosis total entre 30 y 75 Gray (Gy), y se asoció con una mejora significativa del CL (HR: 0,16; IC 95 %, 0,08-0,34) y SLP (HR: 0,37; IC 95 %, 0,23-0,60) en comparación con TACE. No se observaron diferencias significativas en la SG ni en la toxicidad grave (≥ 3) entre los tratamientos.

Otra revisión y metaanálisis (28) de cinco estudios comparando SBRT con TACE, incluyendo únicamente un ensayo de fase III, evaluó a 634 pacientes. En solo dos de los estudios se trataron pacientes en estadio B o C: en el estudio de Bettinger y cols. (29) todos los pacientes eran estadio B o C y en el estudio de Shen y cols. (30) 67 pacientes eran estadios A-B y 35 pacientes eran estadio C-D. La SBRT obtuvo unas tasas de SG similares a TACE (HR: 0,83; IC 95 %, 0,52-1,34; p = 0,44) y significativamente mejor CL (HR: 0,25; IC 95 %, 0,09-0,67; p = 0,006). Aunque no se apreciaron diferencias significativas en la toxicidad grave (≥ 3) entre SBRT y TACE, la toxicidad hepática fue frecuente con ambos tratamientos. Jia y cols. (31) analizaron cuantitativamente los mismos estudios retrospectivos y concluyeron que SBRT y TACE ofrecieron tasas de supervivencia a un año similares, 73,6 % y 67,0 %, respectivamente (OR: 0,87; IC 95 %, 0,56-1,37), pero la SBRT alcanzó tasas más altas de CL a un año: 88,4 % frente a 71,7 % (OR: 0,34; IC 95 %, 0,13-0,86).

La protonterapia (PBT: *Proton Beam Therapy*) se ha incorporado recientemente al arsenal terapéutico frente al CHC. En un ensayo de fase III, los pacientes sin tratamiento con criterios de trasplante (Milán o San Francisco) se asignaron al azar a los grupos de protonterapia (PBT; n = 36) o TACE (n = 40) (32). La PBT administró un total de 70,2 Gy en 15 fracciones (hipofraccionamiento) durante un período de tres semanas. Se repitió la TACE hasta lograr una respuesta completa o máxima. Tanto PBT como TACE mostraron tasas de SG comparables (SG a 2 años: 68 % frente a 65 %; p = 0,80). Sin embargo, PBT mostró una mejora en la SLP (p = 0,002) y en el CL (p = 0,003) en comparación con la TACE. Además, los pacientes sometidos a PBT experimentaron menos días de hospitalización después del tratamiento (24 días frente a 166 días; p < 0,001) e incurrieron en menores costes de tratamiento que los tratados con TACE.

SBRT combinada con TACE

La supervivencia después de la TACE sigue siendo baja en tumores irresecables debido a la progresión de la enfermedad en casi todos los pacientes después del tratamiento. Resulta lógico investigar opciones terapéuticas adicionales que intensifiquen la respuesta inicial a la TACE. Una alternativa es la asociación de TACE y SBRT. Hay al menos dos ventajas hipotéticas de combinar TACE y SBRT para tumores grandes (33): cooperación espacial, ya que la TACE es menos eficaz en la periferia de la tumoral, mientras que la SBRT produce más destrucción de células tumorales en las áreas tumorales bien oxigenadas, probablemente localizadas en los márgenes tumorales, y sinergismo, ya que los agentes citotóxicos utilizados en TACE pueden producir radiosensibilización tumoral y una respuesta tumoral más pronunciada.

Su y cols. (34,35) evaluaron retrospectivamente a 127 pacientes con tumores > 5 cm (tamaño medio: 8,5 cm) y clase CTP A o B, de los que 77 pacientes fueron tratados con SBRT seguida por TAE *(Trans-Arterial Embolization)* o TACE (grupo A), y 50 pacientes fueron tratados exclusivamente con SBRT. La dosis de SBRT fue de 30-50 Gy en 3-5 fracciones. Con un seguimiento medio de 20,5 meses, la SG mediana en el grupo A fue de 42 meses frente a 21 meses en el grupo B. A tres años, la supervivencia actuarial fue de 50,8 % en el grupo A y de 32,9 % en el grupo B (p = 0,047). Se observó una supervivencia libre de metástasis a los 3 años del 44,3 % frente a 26,1 % en los grupos A y B, respectivamente (p = 0,049). Buckstein y cols. (36) realizaron un ensayo de fase II en 32 pacientes BCLC A, Child-Pugh ≤ 7, ECOG-PS 0 con lesión única de 4 a 7 cm no aptos para resección o trasplante hepático. El tratamiento consistió en dos sesiones en un mes de TACE seguidas inmediatamente de SBRT (35-50 Gy en 5 fracciones). La tasa global de respuesta fue del 91 % (63 % completas y 28 % parciales), con una mediana de 10,1 meses hasta conseguir respuesta completa. Tras un seguimiento medio de 37 meses, la SG mediana no se había alcanzado y la SLP mediana fue de 35 meses; es decir, a los 3 años el 50 % de los pacientes no había experimentado progresión tumoral. No se observaron toxicidades importantes.

Un metaanálisis de Zhao y cols. (37) en 980 pacientes concluyó que la combinación de SBRT y TACE ofrece mejores resultados que la SBRT sola. El grupo de tratamiento combinado tuvo mejor tasa de SG a 5 años (p = 0,04), mejor tasa de CL a 5 años (p = 0,04) y una probabilidad más alta de respuesta completa (p = 0,01) y de control de la enfermedad (p = 0,02) que la SBRT sola. No se observaron diferencias en cuanto a los efectos adversos (grado ≥ 3) entre los dos grupos, aunque la leucopenia y la fiebre fueron más frecuente tras un tratamiento combinado.

El CHC infiltrante/difuso tiene mal pronóstico, con tasas de supervivencia al año en torno al 40 % tras TACE o TARE, en ocasiones asociadas a inmunoterapia o inhibi-

dores tirosina-cinasa (38). En los casos con suficiente volumen hepático no afectado, podría considerarse la SBRT combinada con TACE o TARE, aunque la experiencia es escasa (39).

SBRT frente a TARE

Con el objetivo de comparar la supervivencia tras TARE, comúnmente con microesferas de itrio 90 (90Y), y tras SBRT en pacientes con CHC inoperable, se identificaron en el registro SEER *(Surveillance, Epidemiology and End Results)* 189 pacientes: 77 pacientes tratados con TARE y 112 pacientes con SBRT (40). En el análisis multivariable, el tipo de tratamiento no influyó significativamente en la SG, con una mediana de 14 meses tras SBRT (IC 95 %: 10-18 meses) y 12 meses tras TARE (IC 95 %: 9-17; $p = 0{,}1077$), ni en la supervivencia cáncer-específica ($p = 0{,}0880$).

SBRT combinada con TARE

Pocos estudios han explorado la eficacia y la tolerancia de SBRT después de TARE debido a la incertidumbre en la toxicidad de la radiación con la suma de la dosis proveniente de TARE y de SBRT (41). En el Mount Sinai Hospital de Nueva York se realizó una comparación retrospectiva de la tolerancia de TACE o TARE asociados a SBRT (42) en la que se valoró evolutivamente el grado CTP, las ratios albúmina-bilirrubina (ALBI *score*) y la toxicidad grave de grado ≥ 3. Noventa y nueve pacientes cumplieron los criterios, con una mediana de seguimiento de 9,8 meses: 31 pacientes recibieron SBRT después de TARE segmentaria y 68 pacientes después de TACE. No se observaron diferencias significativas en el aumento de la puntuación CTP ($p = 0{,}11$), ALBI *score* ($p = 0{,}82$) o toxicidad de grado ≥ 3 a lo largo del tiempo entre los grupos con TACE o TARE. Las tasas de control local fueron similares: 97 % tras TARE + SBRT y 94 % tras TACE + SBRT ($p = 1{,}0$), al igual que la supervivencia general ($p = 0{,}26$), pero la tasa de respuesta objetiva fue peor con TARE.

SBRT en estadios avanzados (BCLC-C)

El CHC con invasión macrovascular (MVI), metástasis extrahepáticas o deterioro leve-moderado del estado clínico (PS 1-2) se clasifican como BCLC-C, para los que está recomendado el tratamiento sistémico con inmunoterapia, con limitadas posibilidades de tratamiento local. La MVI puede afectar a la vena porta (VP), la vena hepática o la vena cava inferior (ICV); la trombosis tumoral de VP (PVTT) es la más frecuente. La PVTT altera el flujo sanguíneo normal del hígado, lo que provoca consecuencias funcionales como hipertensión portal, hematemesis y ascitis, y consecuencias oncológicas, ya que facilita las metástasis intrahepáticas y a distancia. La supervivencia media sin tratamiento es de solo 2,4 meses (43). La finalidad de la radioterapia en esta situación es la reducción del tamaño tumoral para aumentar la eficacia de otros tratamientos y la restauración circulatoria y funcional del hígado.

Un estudio aleatorizado en 164 pacientes con PVTT demostró el beneficio de la RT neoadyuvante no-SBRT (18 Gy en 6 fracciones) previa a hepatectomía frente a hepatectomía en casos operables (44). El tratamiento neoadyuvante mejoró las tasas de SG (SG a 1 año: 75,2 % frente a 43,1 %; $p = 0{,}001$) y de SLE (SLE a 1 año: 33,0 % frente a 14,9 %; $p = 0{,}001$). La dosis de radiación empleada puede considerarse baja, pero consiguió respuesta parcial en 17 pacientes (20,7 %), lo que justifica estudios de escalada de dosis con SBRT, sola o asociada a otras modalidades de tratamiento locorregional: hepatectomía, TARE o TACE.

La eficacia de la SBRT frente a la RT3D en pacientes con trombosis vascular ha sido evaluada por Matsuo Y. y cols. (45). Cuarenta y tres pacientes con PVTT, IVCTT o afectación de ambos troncos vasculares tratados con SBRT se compararon con un control histórico de 54 pacientes tratados con RT3D en el mismo centro. El objetivo de la SBRT fue alcanzar dosis de 45-55 Gy en 10-15 fracciones. Las dosis biológicas efectivas (BED_{10}) medias administradas con SBRT fueron significativamente más altas que con RT3D (73,4 Gy_{10} frente a 58,5 Gy_{10}; $p < 0{,}001$). Las tasas de respuesta (RC + RP) observadas fueron del 67 % con SBRT frente al 46 % con RT3D ($p = 0{,}04$) y la supervivencia a un año fue del 49,3 % con SBRT frente al 29,3 % con RT3D ($p = 0{,}02$). Por tanto, el uso de SBRT permitió alcanzar dosis más altas y conseguir un mejor control local que las técnicas convencionales de RT.

La tabla I resume algunos estudios de SBRT en estadio BCLC-C con PVTT. Las tasas de control de la enfermedad obtenidas oscilan entre el 70 % y el 95 % y la tasa de respuestas observada es del 70-80 %, alcanzando una mediana de supervivencia de entre 9 y 13 meses, mayor en los pacientes que han obtenido respuesta.

La SBRT puede indicarse en pacientes con IVCTT, con o sin afectación de la aurícula. En un metaanálisis de Rim y cols. (51) se incluyeron pacientes tratados principalmente con técnicas de radioterapia convencional (fracciones de 2 Gy y dosis total de 50 Gy), en algunos casos asociando TACE, y se observaron tasas de SG y CL al año del 53,6 % (IC 95 %, 45,7-61,3 %) y 83,8 % (IC 95 %, 78,8-97,1 %), respectivamente. Estos resultados animaron a la realización de estudios de escalada de dosis con SBRT. La tabla II resume los resultados en una selección de estudios.

Tabla I. Estudios de SBRT en estadio BCLC-C con PVTT

Estudio	*n*	M	SBRT D(Gy)/*n*	Respuesta	Supervivencia
Kim y cols. (2013) (10)	35	No	50/5 Capecitabina concomitante	RC + RP: 43 % EE: 51 % PE: 6 %	SGm: 13 m. SG-1 a. 67 % frente a 27 % (con respuesta frente a sin respuesta)
Shui y cols. (2018) (46)	70	No	40 (25-50) / 5	RP: 77 % EE: 15 % PE: 8 %	SGm: 10 m. SG 1 año: 40 %
Khorprasert C. y cols. (2021) (47)	160 (120 SBRT)	No	(25-50) / 4-5	RC + RP: 74 % EE: 9 % PE: 17 %	SGm: 8.3 m. SG-1 a.: 40 %
Dutta D. y cols. (2021) (48)	72	No	(22-50) / 5	RC + RP: 70 % EE + PE: 30 %	SGm: 14,4 meses frente a 7,4 meses SG 1 año: 37 % frente a 24,6 % (con respuesta frente a sin respuesta)
Sharma D. y cols. (2023) (49)	31	Sí	35 (25-40) / 5-10	RC + RP: 77 % EE + PE: 23 %	SGm: 9 meses SG 1 año: 30 %
Dutta D y cols. (2024) (50)	139	No	(22-50) / 5	Recanalización de VP: 59 % No recanalización: 41 % PE: 17 %	SGm: 18,4 meses frente a 9,34 meses (con respuesta frente a sin respuesta)

n: número de pacientes; M: metastásico; D: dosis total; d: dosis por fracción; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE; progresión de la enfermedad; VP: vena porta; SG: supervivencia global; SGm: supervivencia global mediana.

Tabla II. Estudios de SBRT en estadio BCLC-C (avanzado o metastásico) con IVCTT

Estudio	*n*	D(Gy)/*n*	Trombo	Respuesta	Supervivencia
Xi M. y cols. (2013) (52)	41	36/6	33 PVTT 8 IVCTT	RC: 36,6 % RP: 39 % EE: 17,1 % P: 7,3 %	SGm: 13 meses SG 1 año: 50,3 %
Lou y cols. (2019) (12)	75*	40/10-12	57 IVCTT 18 IVCTT + AD	RC: 22,7 % RP: 73,3 % EE: 4,0 %	SGm: 10 m. SG-1 a.: 38,7 %
Lee y cols. (2021) (53)	19†	50/25 32/4	15 IVCTT 4 IVCTT + AD	RC: 5,3 % RP: 78,9 % EE: 15,7 %	SGm: 9,4 meses SG 1 año: 37,1 %
Zhang y cols. (2022) (54)	15	45-50/7-10	15 IVCTT + AD	RC + RP: 73 % EE: 7 % P: 20 %	SG 1 año: 60 %

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Estudios de SBRT en estadio BCLC-C (avanzado o metastásico) con IVCTT

Estudio	*n*	D(Gy)/*n*	Trombo	Respuesta	Supervivencia
Sharma D. y cols. (2023) (49)	17	35/5-10	7 HVTT (vP4) 5 IVCTT 8 IVCTT + AD	RC: 35,3 % RP: 29,5 % EE: 17,6 % P: 17,6 %	SGm: 9,0 m
Yang J. y cols. (2024) (55)	43	40/5	12 HVTT 14 IVCTT 16 IVCTT + AD	RC: 39,3 % RP: 50 % EE: 10,7 %	SGm: 9,5 m

*AD: aurícula derecha; EE: enfermedad estable; HVTT: trombosis tumoral de la vena hepática; IVCTT: trombosis tumoral de la vena cava inferior; P: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; SGm: Supervivencia mediana; *Tumores recurrentes; †SBRT en 5 pacientes; el resto se trataron con RT3D o IMRT en fracciones de 2 Gy.*

SBRT en pacientes Child-Turcotte-Pough B/C

En pacientes con cirrosis clasificada como CTP B/C, las opciones terapéuticas son limitadas (56). En general, la clasificación CTP-B es una indicación para el trasplante hepático ortotópico, único tratamiento definitivo que curará simultáneamente la cirrosis y el CHC. Sin embargo, solo unos pocos pacientes con CTP-B se beneficiarán de esta opción, concretamente los menores de 67-70 años, sin comorbilidades significativas, dentro de los criterios de Milán para el trasplante hepático, o aquellos en los que se consiga una reducción de estadio. Las terapias transarteriales o la resección quirúrgica suelen ser inviables; se necesitan tratamientos alternativos precisos menos invasivos, como la RT. Una preocupación importante con la RT en estos pacientes es el riesgo de enfermedad hepática inducida por la radiación (RILD: *Radiation Induced Liver Disease*), pues existen datos escasos no contrastados sobre la dosis óptima y el fraccionamiento. Andolino y cols. (57) demostraron que, tras SBRT, aproximadamente el 20 % de los pacientes progresa de grado de cirrosis, si bien la técnica empleada por estos autores podría considerarse actualmente subóptima. Más recientemente, algunos estudios en pacientes seleccionados con CTP B/C han demostrado que pueden responder favorablemente a la SBRT.

Lee P y cols. (58) emplearon SBRT (dosis mediana 40 Gy en 5 fracciones) en pacientes cuidadosamente seleccionados con CTP B7/C10. El estudio incluyó a 23 pacientes con 29 lesiones (tamaño mediano de 3,1 cm) y no encontró diferencias significativas en el control local o la SG, según la puntuación inicial de CTP. Cinco pacientes CTP C10 alcanzaron una supervivencia mediana de 14,4 meses. Baumann y cols. (59) publicaron una serie de 37 pacientes con tumores pequeños (diámetro mediano de 2,7 cm), de los que 11 (28 %) pacientes eran CTP B7/C11 y el 40 % tenía lesiones solitarias, tratados con 50 Gy en 5 fracciones. Solo un paciente entre los nueve CTP ≥ B8 desarrolló toxicidad G3. La supervivencia libre de recurrencia hepática a los 12 meses fue del 66 %, con una tasa de control local del 95 %. Entre los 93 pacientes tratados por Qiu y cols. (60), 31 pacientes se encontraban en situación CTP B (33,3 %) y 12 pacientes (12,9 %) CTP C, que recibieron 50-60 Gy en 5-10 fracciones. La clase funcional CTP tuvo valor pronóstico para la supervivencia. La SG mediana observada fue de 12,2 meses para CTP A, 8,4 meses para CTP B y 4,5 meses para CTP C. Culleton y cols. (61) informaron sobre 29 pacientes CTP B7/C10 tratados con SBRT (dosis mediana de 30 Gy en 6 fracciones). La mayoría presentaba función hepática CTP B7 (69 %) y PVTT (76 %). Solo un paciente se clasificó como CTP C10. Los resultados indicaron una mediana de supervivencia de 7,9 meses, significativamente mejor en los pacientes con CTP B7 y AFP ≤ 4491 ng/mL. De los 16 pacientes evaluables, el 63 % presentó una disminución de la puntuación de la CTP ≥ 2 puntos a los 3 meses. Jackson y cols. (62) trataron 80 pacientes CtP B7/B9 con tumores de tamaño mediano, de 2,5 cm, aplicando 36 Gy en 3 fracciones. El control local observado al año fue del 92 %. El 24 % de los pacientes tuvo un empeoramiento de ≥ 2 puntos en CTP en los 6 meses tras SBRT. Finalmente, Diamond y cols. (63) incluyeron en su estudio 59 tumores en pacientes CTP A y 35 tumores en pacientes CTP B/C. La dosis mediana administrada fue de 50 Gy en 5 fracciones en CTP A y 40 Gy en 5 fracciones en CTP B/C. Las tasas de respuesta completa fueron similares en ambos grupos, pero la toxicidad grave (grado ≥ 3) fue mayor en el grupo CTP B/C (20,5 % frente a 5,9 %).

Por tanto, la SBRT es una opción de tratamiento a considerar para pacientes seleccionados (tumores pequeños o lesiones únicas) con CHC y clase funcional CTP B/C, pues ofrece tasas similares de respuesta que, en pacientes con mejores condiciones funcionales, pero exponiéndoles a mayor toxicidad, por lo que son necesarias una cierta moderación de la dosis, una técnica radioterápica refinada y controles clínicos adicionales. En este sentido, la medida de la reserva funcional hepática con el ALBI

puede ser un factor pronóstico más sensible que la puntuación CTP (64). Por otro lado, pruebas de imagen funcional, como la SPECT hepática, pueden contribuir a preservar el tejido funcional en la planificación de la SBRT (65).

SBRT asociada a otras modalidades de tratamiento local en el CHC avanzado

En las guías clínicas chinas y coreanas, se recomienda la TACE y/o la RT para el tratamiento de la MVI. Un metaanálisis en red evaluó comparativamente diversas modalidades de tratamiento en el CHC avanzado con MVI, incluyendo SBRT combinada con TACE, 3D-RT combinada con infusión intraarterial de quimioterapia (HAIC) o TACE, TACE y sorafenib y el uso exclusivo de las diversas modalidades terapéuticas (66). En términos de supervivencia, las modalidades de tratamiento combinado (TACE + 3D-RT, HAIC + 3D-RT y TACE + SBRT) resultaron superiores frente al resto de tratamientos. Entre los estudios incluidos en el metaanálisis se encontraban dos estudios retrospectivos de SBRT que comparaban TACE frente a SBRT (67) o TACE + SBRT frente a SBRT (68).

SBRT asociada a tratamiento sistémico en el CHC avanzado

Recientemente se han comunicado los resultados de un ensayo clínico que ha estudiado la adición de SBRT (35-45 Gy en 5 fracciones) al tratamiento con TACE combinado con un inhibidor tirosina-cinasa (TKI: sorafenib, donafenib o lenvatinib) en 90 pacientes con CHC irresecable y PVTT (69). La SLP a 6 meses resultó superior en el brazo con SBRT (78 % frente a 36 %; $p = 0{,}0245$), y también fue superior la SLP mediana (9,75 frente a 4,89 meses; HR = 1,703; $p = 0{,}0245$), la SG (17,93 frente a 9,61 meses, HR = 1,869; $p = 0{,}017$) y la tasa de respuestas objetivas (74,4 % frente a 40,5 %, $p = 0{,}0015$). La toxicidad de grado 3-4 fue similar en ambos brazos. Se concluyó que la combinación de SBRT + TACE + TKI mostró mejores resultados de supervivencia sin toxicidad adicional.

En comparación con sorafenib, lenvatinib ha mostrado una mejora estadísticamente significativa en la tasa de respuesta objetiva, la SLP y el tiempo hasta la progresión en un ensayo clínico de fase III (70). Existen pocos estudios comparativos, todos ellos retrospectivos, sobre la eficacia de la SBRT combinada con lenvatinib, que se muestra segura y eficaz en tumores avanzados con MVI (71,72). En caso de realizar tratamiento secuencial, el tratamiento inicial con SBRT podría ofrecer mejores resultados que el tratamiento inicial con levantinib (73).

SBRT como terapia puente al trasplante hepático

El CHC es curable quirúrgicamente mediante resección o trasplante hepático. Pocos pacientes son elegibles para resección y muchos tienen que afrontar largas esperas hasta la aparición de un órgano trasplantable. Para evitar la progresión de la enfermedad durante el periodo de espera se recomienda aplicar terapias puente. La terapia puente ideal debería ser eficaz, no invasiva y segura. Históricamente, TAE con etanol, TACE, ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) o RFA se han utilizado como terapia puente, aunque sin una evidencia consolidada. Dada la eficacia demostrada de la RT en reducir la carga tumoral, la SBRT se ha utilizado sola o junto a otras modalidades de tratamiento locorregional (TARE/TACE) como terapia puente al trasplante hepático. Varios estudios retrospectivos han analizado la eficacia, la seguridad, los efectos histopatológicos y la supervivencia de esta estrategia (74-79). La tabla III resume la experiencia publicada en estudios retrospectivos y prospectivos. Destaca como hallazgo de interés que la respuesta radiológica infraestima la respuesta patológica.

Tabla III. Papel de la SBRT en el CHC como terapia puente al trasplante hepático

Estudio	*n*	D(Gy)/*n*	Toxicidad	Respuesta	Supervivencia
Sandroussi C. y cols.** (2010) (80)	10	33/5-6	No grado ≥ 3 Tox. G1: 4p	Radiológica RP: 70 % EE: 20 %	–
O'Connor J. y cols.* (2012) (74)	10	51/3	Cualquier Tox.: 4p Tox. G2+: 1p	Patológica pRC: 27 % pRP + pEE: 73 %	SG 5 años: 100 % SLE 5 años: 100 %
Mannina EM. y cols.* (2017) (75)	38	40/5	–	Patológica pRC: 26 % pRC + pRP: 68 %	SG 3 años: 77 % SLE 3 años: 74 %

(Continúa en la página siguiente)

Tabla III (cont.). Papel de la SBRT en el CHC como terapia puente al trasplante hepático

Estudio	*n*	D(Gy)/*n*	Toxicidad	Respuesta	Supervivencia
Moore A. y cols.*(2017) (79)	11	30/5 48/4 54/3	RILD 1p	Patológica pRC: 27,3 % pRP: 54,5 % pEE: 18,2 %	SGm: no alcanzada SLPm: no alcanzada
Garg R. y cols.* (2021) (81)	20	50/5	Toxicidad más frecuente: Astenia G1-2	Radiológica RC: 76 % RP: 24 % Patológica RC: 62 % RP: 38 %	SG-4 años: 71,7 %
Mastrocostas K. y cols.* (2021) (76)	23	36,6/6	–	Radiológica RC: 0 % RP: 32 % EE: 60 % PE: 8 % Patológica pRC: 8 %	–
Chen B. y cols.* (2023) (77)	9	30/3 50/5	Tox. G2+: 2p	Patológica pRC: 1 p. pRP: 2 p.	–
Wang Y-F. y cols.* (2021) (78)	14	45/5	Trombocitopenia G3 3p Hiperbilirrubinemia G3+ 2p	Radiológica RC: 25 % RP: 37,5 % EE: 37,5 % Patológica pRC: 3p pRP: 3p	SGm: 37,8 meses SLPm: 18,3 meses
Sapisochin G. y cols.* (2017) (82)	36	36/6	Empeoramiento de la función hepática SBRT TACE RFA 38,9 % 19,4 % 13 %	Patológica pRC SBRT: 13,3 % TACE: 24,3 % RFA: 49,2 %	SG 3 años SBRT: 75 % TACE: 75 % RFA: 81 %
Wong TC-L y cols.** (2021) (83)	40	50/5	–	Radiológica CL: 91,7 % RC: 27,8 % RP: 38,9 % EE: 25 % PE: 8,3 % Patológica pRC: 48,1 %	SG 3 años: 83,8 % SLE 3 años: 80 %
Lee VH y cols.** (2024) (84)	32†	35-50/5	G3+ 1p	Radiológica Respuesta objetiva RECIST 62,5 % mRECIST 71,9 % PERCIST 78,1 % Patológica pRC 75 %	SGm: 60,5 meses SG-5 años: 51,3 % SLPm: 17,6 meses SLP-5 años: 39,9 %

*n: número de pacientes; D: dosis total; Gy: Gray; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: estabilización; pRC: respuesta completa patológica; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión. *Retrospectivo; **Prospectivo; †De los 32 pacientes, 20 fueron trasplantados.*

Es interesante detenerse en el estudio retrospectivo de Sapisochin y cols. (82), ya que comparó los resultados de SBRT (36 pacientes) con los obtenidos con otras terapias puente: TACE (99 pacientes) y RFA (244 pacientes). La frecuencia de abandono entre los pacientes en lista de espera fue similar en las tres técnicas (p = 0,7). Tras SBRT, se observó empeoramiento de la función hepática en los tres primeros meses postratamiento más frecuentemente (38,9 %) que con TACE (19,4 %) o RFA (13 %) (p = 0,001). Por otro lado, los pacientes tratados con TACE sufrieron más frecuentemente de dolor y astenia. Ningún paciente tuvo que ser trasplantado por vía urgente tras la terapia puente y ningún paciente abandonó la lista de espera por toxicidad relacionada con el tratamiento. Las complicaciones posoperatorias fueron similares en los tres grupos. El efecto antitumoral evaluado mediante la determinación del volumen relativo de tumor necrosado fue mayor tras RFA (RC 49,2 %) que tras TACE (24,3 %) o SBRT (13,3 %) (p < 0,001). La supervivencia global postrasplante no fue significativamente diferente entre los grupos (p = 0,7). Durante el seguimiento postrasplante, se diagnosticó recurrencia tumoral en el 23,3 % de pacientes tras SBRT frente a 30,4 % tras TACE y 13,3 % tras RFA. Los autores concluyeron que la SBRT puede utilizarse como terapia puente con seguridad, lo que constituye una alternativa para aquellos pacientes en los que TACE o RFA no son aplicables o han progresado a esos tratamientos.

El primer estudio prospectivo de SBRT como terapia puente fue publicado por Wong y cols. (83) comparando los resultados obtenidos con series históricas de TACE (59 pacientes) e HIFU (51 pacientes) del propio centro. Tras SBRT se obtuvo RC radiológica a los 3 meses del 27,8 %, superior a TACE (8,9 %) o HIFU (12,8 %). La tasa de control tumoral al año, objetivo principal del estudio, fue más alta tras SBRT (92,3 %) que tras TACE o HIFI (43,5 % y 33,3 %, respectivamente; p = 0,02). Dos pacientes en el grupo de SBRT recibieron tratamientos puente adicionales, en comparación con 11 pacientes tras TACE y 15 pacientes tras HIFU. Tras SBRT, la elevación de bilirrubina, leucopenia y trombocitopenia fue más frecuente que tras otras modalidades de terapia puente, pero no se acompañaron de eventos adversos detectables clínicamente. Una tercera parte de pacientes (67,5 %) fueron trasplantados tras SBRT, frente al 54,2 % y 54,9 % tras TACE o HIFU, respectivamente. Tras el trasplante, no se observaron diferencias entre las diversas terapias puente en las tasas de mortalidad hospitalaria, complicaciones perioperatorias graves, complicaciones vasculares o biliares o estancia hospitalaria. Tras SBRT no se observaron adherencias perihiliares o peritumorales que dificultaran la intervención quirúrgica. En el análisis patológico de la pieza quirúrgica se apreciaron tasas de pRC del 48,1 % tras SBRT y del 25 % y del 17,9 % tras TACE e HIFU, respectivamente (p = 0,037). El riesgo de progresión después de un año de la inclusión en lista de espera para trasplante fue del 10,8 % tras SBRT frente al 45 % tras TACE y 47,6 % tras HIFU (p < 0,001). La SG tras inclusión en lista de espera o tras trasplante fue similar en los tres grupos. La supervivencia libre de recurrencia tras trasplante fue también similar entre los grupos.

Finalmente, Lee VH y cols. (84) han publicado recientemente un ensayo de fase II empleando PET-TC y criterios PERCIST para la evaluación de respuesta en 32 pacientes CPT hasta B8, logrando una tasa de respuesta objetiva por lesiones con criterios PERCIST del 87,5 %. Entre los 20 pacientes que posteriormente recibieron un trasplante de hígado, 15 (75 %) mostraron una respuesta patológica completa en los explantes hepáticos.

Con la experiencia acumulada hasta el momento, podemos concluir que la SBRT debería incorporarse al armamento terapéutico disponible para pacientes con CHC en lista de espera de trasplante como tratamiento seguro y que, al menos, es tan eficaz como otras alternativas de terapia puente.

SBRT en estadio metastásico

Aproximadamente el 25 % de los pacientes con CHC presenta metástasis extrahepáticas. Los sitios más comunes de metástasis son los pulmones (55 %), los ganglios linfáticos abdominales (41 %) y los huesos (28 %) (85). Se ha detectado en los últimos años una incidencia creciente de metástasis cerebrales (85). La mayoría de los pacientes (86 %) con lesiones extrahepáticas tiene un tumor intrahepático avanzado en estadio IVA (76 %) o en estadio III (11 %) en el momento de la aparición de metástasis. Generalmente se recomienda tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica. En pacientes oligometastásicos se ha comenzado a emplear también SBRT.

Metástasis pulmonares

Las metástasis pulmonares por CHC conllevan peor pronóstico que las ganglionares u óseas (86). El tratamiento quirúrgico ablativo de las metástasis pulmonares tiene impacto en la supervivencia (86), por lo que está comenzándose a estudiar el efecto de la SBRT pulmonar como tratamiento alternativo a la cirugía.

Jo y cols. (87) trataron 58 pacientes con una o varias (hasta cinco) metástasis pulmonares con SBRT (60 Gy en 4 fracciones más comúnmente). La tasa de respuestas objetivas fue del 77,6 %. La mediana de SG y SLP fue de 20,9 y 5,3 meses, con tasas a un año del 65,5 y del 22,4 %, respectivamente. Solo 5 pacientes (8,6 %) desarrollaron neumonitis de grado ≥ 2 posrradioterapia.

Metástasis ganglionares abdominales

La linfadenectomía regional no ha demostrado un impacto beneficioso en la supervivencia de los pacientes sometidos a resección hepática o trasplante hepático (88). Solo la linfadenectomía selectiva ha conseguido mejorar el pronóstico de los pacientes con metástasis ganglionar única, por lo que está estudiándose la SBRT selectiva de ganglios afectados. En la mayoría de los pacientes las metástasis ganglionares abdominales se encuentran junto al tracto gastrointestinal, por lo que las técnicas convencionales de RT ofrecen recursos limitados para proteger los órganos normales circundantes, con un riesgo apreciable de complicaciones gastrointestinales (89).

Emulando el efecto de la linfadenectomía selectiva, la SBRT logró altas tasas de control local (supervivencia libre de progresión local [SLPL] a 2 años = 70,6 %), mejorando la SG mediana respecto a RT convencional (29,7 meses frente a 9,9 meses, p = 0,007) en 148 pacientes con metástasis ganglionares abdominales (90). Los hallazgos de la mayor serie publicada hasta el momento sugieren una relación dosis-respuesta entre el control local y la dosis efectiva biológica (BED). Los pacientes que recibieron SBRT con un BED ≥ 60 Gy tuvieron tasas significativamente más altas de SLPL y SG a 2 años que los que recibieron un BED < 60 Gy (80,1 frente a 63,4 %, p = 0,004; 68,3 frente a 33,0 %, p < 0,001). En el análisis multivariante, la BED fue un factor pronóstico independiente tanto para la SLPL como para la SG. A pesar de administrar dosis de radiación más altas sobre el tumor con SBRT que con RT convencional, la toxicidad no se vio incrementada.

Metástasis óseas

La localización más frecuente de metástasis óseas por CHC es la columna vertebral (91). La RT convencional se ha utilizado con finalidad paliativa. Su objetivo principal es el control del dolor, con nulo impacto en la supervivencia. Actualmente, la SBRT está empleándose con la intención de mejorar los resultados en pacientes oligometastásicos, aproximadamente el 10 % de los pacientes con metástasis óseas (91). La SG mediana de los pacientes con metástasis óseas es de aproximadamente 5 meses, y el doble aproximadamente en pacientes oligometastásicos (91,92). En estudios retrospectivos, las dosis ablativas de radioterapia (BED > 60 Gy) han resultado en mejor respuesta radiológica y control local y han supuesto un factor pronóstico independiente para la supervivencia, aunque la asociación con mejor supervivencia no se ha confirmado en un reciente metaanálisis (91-94).

Combinación de SBRT e inmunoterapia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

Radioterapia e inmunomodulación: más allá del daño al ADN

La RT induce la muerte celular tumoral mediante la generación de roturas en la doble cadena del ADN, un mecanismo directo y citotóxico ampliamente validado. Sin embargo, en años recientes ha cobrado cada vez más relevancia su papel como modulador del sistema inmunológico, lo que ha abierto nuevas oportunidades para intervenciones terapéuticas combinadas. La exposición a la radiación no solo causa muerte celular, sino que también desencadena una compleja cascada de señales inmunológicas que pueden favorecer o inhibir la respuesta inmunitaria antitumoral en función del contexto y del tipo de RT utilizada.

En particular, la SBRT ha demostrado tener un impacto significativo sobre el microambiente tumoral. Las altas dosis propias de la SBRT inducen una lisis tumoral masiva, lo que conlleva la liberación de una gran cantidad de antígenos tumorales asociados (TAA). Esta liberación antigénica facilita la activación del sistema inmunológico adaptativo a través de la captación de TAA por células presentadoras de antígenos profesionales (APC), como macrófagos y células dendríticas (95). Además, la radiación induce la liberación de ADN bicatenario al citosol, lo que activa la vía de señalización cíclica GMP-AMP sintasa (cGAS) / estimulador de genes de interferón (STING). Esta vía representa un mecanismo clave en la activación de la inmunidad innata, lo que favorece la producción de interferones de tipo I, la atracción de linfocitos T CD8+ al tumor y la maduración de APC, que posteriormente migran a ganglios linfáticos para la activación de linfocitos T citotóxicos.(41) Otro mecanismo inmunoestimulador importante es la exposición de calreticulina en la superficie de las células tumorales dañadas que actúa como señal de “comerme” para APC, lo que facilita la fagocitosis y presentación cruzada de antígenos. Sin embargo, a pesar de este potencial proinmunogénico, la RT por sí sola no siempre genera un entorno favorable para una respuesta inmunitaria eficaz, ya que también puede inducir fenómenos inmunosupresores.

Limitaciones inmunológicas de la radioterapia como monoterapia

Paradójicamente, la RT puede tener efectos inhibitorios sobre la respuesta inmunológica. En ciertos contextos, la RT puede promover la secreción de citocinas inmunosupresoras, favorecer la expansión de células T reguladoras (Tregs) y de células mieloides supresoras (MDSC) y provocar linfopenia, todo lo cual contribuye a un entorno tu-

moral inmunosupresor. Además, el daño al ADN puede inducir la expresión de moléculas inhibidoras como PD-L1 y CTLA-4 en las células tumorales, lo que facilita mecanismos de escape inmune (96).

La interacción entre PD-L1 y su receptor PD-1 en linfocitos T lleva al agotamiento funcional de estos últimos, lo que impide su capacidad citotóxica. Para revertir este fenómeno, se han desarrollado los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI), entre ellos los anticuerpos anti-PD-1, anti-PD-L1 y anti-CTLA-4, que han demostrado reactivar linfocitos T disfuncionales, lo que restaura su capacidad de destruir células tumorales.

La administración conjunta de RT con ICI podría generar un efecto sinérgico, contrarrestando la inmunosupresión inducida por la RT y potenciando la respuesta inmunitaria antitumoral. Esta hipótesis ha sido respaldada por múltiples ensayos clínicos que muestran mejores tasas de respuesta y supervivencia cuando ambas terapias se combinan (97,98).

El efecto abscopal: una respuesta sistémica a un estímulo local

Uno de los fenómenos más intrigantes asociados a la combinación de RT e inmunoterapia es el llamado efecto abscopal, en el que la irradiación de una lesión tumoral localizada desencadena una respuesta inmunológica sistémica que resulta en la regresión de metástasis a distancia no tratadas directamente con radiación. Aunque históricamente este efecto ha sido anecdótico, su frecuencia y su magnitud parecen aumentar cuando la RT se combina con ICI, lo que refuerza la hipótesis de una sinergia inmunoestimulante entre ambas modalidades terapéuticas (99).

Inhibidores de puntos de control inmunitarios en HCC

Diversos estudios han evaluado el papel de los ICI en HCC avanzado. El estudio de fase I/II CheckMate 040 con nivolumab, un anticuerpo anti-PD-1, reportó una tasa de respuesta objetiva del 20 % y una mediana de SG de 15 meses, con una toxicidad manejable (100). Sin embargo, el estudio de fase III CheckMate-459 no logró demostrar una superioridad estadísticamente significativa frente a sorafenib como tratamiento de primera línea, aunque se observó mejor tolerancia (101).

Por su parte, pembrolizumab mostró resultados similares en el estudio de fase II KEYNOTE-224, con una tasa de respuesta del 17 % y buena tolerancia en pacientes tratados previamente con sorafenib (102). En pacientes sin tratamiento sistémico previo (cohorte 2) se alcanzó una PFS de 4 meses y una SG de 17 meses (102,103). A pesar de que el ensayo de fase III KEYNOTE-240 no alcanzó significancia en SG, se observó una duración media de la respuesta de 13,8 meses (104).

Dado el limitado beneficio clínico de los ICI como monoterapia, se ha priorizado la investigación de combinaciones terapéuticas más efectivas, incluyendo la SBRT.

Combinaciones de SBRT e ICI: un enfoque prometedor

Los datos emergentes respaldan la eficacia de la combinación SBRT-ICI en pacientes con HCC avanzado o irresecable. En el estudio de fase I de Juloori y cols. (97), la combinación de SBRT con nivolumab e ipilimumab logró una tasa de respuesta global del 57 %, con una SG de 41,6 meses y una PFS de 11,6 meses, cifras significativamente superiores al uso de ICI en monoterapia.

De manera similar, Wang y cols. (105) reportaron que el triplete compuesto por SBRT, lenvatinib e inhibidores de PD-1 duplicó tanto la SG como la PFS en comparación con SBRT y lenvatinib solos. Por otro lado, Chen y cols. (106) reportaron en un estudio de fase II sobre HCC oligometastásico que la combinación de SBRT y sintilimab consiguió una tasa de control tumoral al año del 100 % y una PFS de 19,7 meses. Estos resultados han llevado a que sociedades científicas, como la Sociedad de Radiología Intervencionista, recomienden esta estrategia en ciertos subgrupos de pacientes (107).

Toxicidad y contraindicaciones

La combinación de SBRT con inmunoterapia no está exenta de efectos adversos. Las toxicidades más frecuentes incluyen complicaciones hepáticas, gastrointestinales y dermatológicas. En un análisis conjunto de tres ensayos de fase I se observaron toxicidades de grado ≥ 2 en el 50 % de los pacientes y toxicidades graves (grado ≥ 3) en más del 25 %; la hepatotoxicidad fue la complicación más común y preocupante (108).

Además, existen contraindicaciones claras para esta combinación, entre ellas, la disfunción hepática severa (CPT C), enfermedades autoinmunes activas, comorbilidades cardiovasculares no controladas, insuficiencia renal severa y la presencia de infecciones activas como hepatitis B o C. Aunque la trombosis tumoral extensa de la vena porta no contraindica el tratamiento, sí puede limitar su eficacia y aumentar el riesgo de eventos adversos (109,110).

Perspectivas futuras

La combinación de SBRT e inmunoterapia representa una de las estrategias terapéuticas más prometedoras para el tratamiento del HCC gracias a su potencial sinérgico en la activación inmunitaria y en el control tumoral. Sin embargo, persisten múltiples interrogantes, entre los que se incluyen la selección óptima de pacientes, el mejor esquema de tratamiento y la secuencia terapéutica ideal.

Actualmente se encuentran en marcha varios ensayos clínicos diseñados para dilucidar estas cuestiones, con el objetivo de definir protocolos que maximicen la eficacia terapéutica al tiempo que se minimizan los riesgos (Tabla IV). A medida que se consolide la evidencia clínica, es previsible que esta combinación terapéutica adquiera un papel central en el tratamiento multidisciplinar del HCC.

CONCLUSIONES

La aplicación de la SBRT en el tratamiento del CHC está aumentando la consideración por la RT de otras especialidades médicas y quirúrgicas y que esté incluyéndose en los protocolos multidisciplinares de tratamiento.

Tabla IV. SBRT e inmunoterapia: estudios en curso

Estudio	Fase	Brazo a estudio	Brazo de comparación	SBRT	Objetivo Primario	Reclutamiento estimado
NCT04167293	III	SBRT seguido 4-6 semanas Sintilimab i. v. cada 3 semanas	SBRT	30-54 Gy en 3-6 Fxs	PFS a 24 semanas	116
NCT04913480	II	Durvalumab cada 2 semanas, 1 semana previa a la SBRT	N/A	27,5-50 Gy en 5 Fxs	PFS a 1 año	37
NCT04169399	II	Toripalimab cada 3 semanas, seguido de SBRT a las 2 semanas	N/A	36-54 Gy en 6 Fxs	PFS a 6 meses	30
NCT04988945	II	TACE + SBRT seguido de durvalumab + tremelimumab	N/A	No especificado	*Downstaging* (reducción previo a cirugía)	30
NCT03817736	II	TACE + SBRT seguido de avelumab cada 2 semanas R	N/A	No especificado	*Downstaging* (reducción previo a cirugía)	33 S
NCT04193696	II	IMRT o SBRT, seguido de carelizumab cada 3 semanas	N/A	20-40 Gy en 0 Fxs	ORR a 6 meses	39
NCT03857815	II	SBRT + sintilimab cada 3 semanas R	N/A	No especificado*	PFS a 2 años	30
NCT04547452	II	SBRT + sintilimab cada 3 semanas	Sintilimab cada 3 semanas	35-80 Gy en 5-8 Fxs*	PFS a 24 semanas	84
NCT03316872	II	Pembrolizumab cada 3 semanas, + SBRT iniciando el día 2	N/A	5 Fxs en 8-15 días†	ORR	30

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont.). SBRT e inmunoterapia: estudios en curso

Estudio	Fase	Brazo a estudio	Brazo de comparación	SBRT	Objetivo Primario	Reclutamiento estimado
NCT03482102	II	Durvalumab + tremelimumab cada 28 días, Radioterapia con el 2 ciclo‡	N/A	No especificado	ORR	70
NCT06313190	II	SBRT + sintilimab al menos 6 ciclos	SBRT	30-54 Gy en 3 Fxs	PFS	140
NCT06434480	II	SBRT en HCC avanzado con oligoprogresión a atezolizumab + bevacizumab	N/A	27,5-50 Gy en 5 Fxs intrahepática BED > 100 extrahepática	PFS	30
NCT06261125	II	Sin tratamiento previo con PD-1/ PD-L1: SBRT seguido de adebrelimab y lenvatinib	Haber recibido PD-1/PD-L1 previo a SBRT seguido de adebrelimab y lenvatinib	33-48 Gy en 6 Fxs	PFS	60
NCT06524466	II	Lenvatinib y pucotenlimab. SBRT 2-4 semanas después. Si no signos de progresión, resección 10-16 semanas después SBRT	N/A	24 Gy en 3 Fxs	ORR y tasa de tratamientos completados	35
ENCT06592612	II	SBRT a toda la enfermedad en oligoprogresión y debe iniciar antes de 2 semanas de inicio 2 línea de tratamiento	2 línea de tratamiento	No especificado	PFS	70
NCT05917431	II	SBRT + tislelizumab y regorafenib en HCC irresecable o oligometastásico	N/A	8 Gy × 3-5 Fxs a toda la enfermedad visible	PFS	39
NCT06725121	I/II	BRT o radioembolización itrio-90 como estándar de tratamiento + atezolizumab y bevacizumab	N/A	No especificado	*Downstaging* (reducción previo a cirugía)	48
NCT05286320	I/II	SBRT 2 semanas Lenvatinib 12/8 mg/ día 96 semanas Pembrolizumab 200 mg por 3 semanas durante 32 ciclos	N/A	No especificado	Seguridad y tasa de respuesta objetiva	27

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont.). SBRT e inmunoterapia: estudios en curso

Estudio	Fase	Brazo a estudio	Brazo de comparación	SBRT	Objetivo Primario	Reclutamiento estimado
NCT05185531	I	SBRT neoadyuvante y tislelizumab los días 1 y 22, seguido de resección tumoral	N/A	8 Gy en 3 Fxs	Retraso de la cirugía	20
NCT03203304	I	SBRT + nivolumab / ipilimumab	N/A			Cerrado por pobre reclutamiento
NCT02989870	I	Sorafenib y bavituximab + SBRT	N/A			Cancelado

*SBRT: radioterapia estereotáctica corporal; Fxs: fracciones; PFS: supervivencia libre de progresión; ORR: tasa de respuesta objetiva; N/A: no aplicable por ser estudios de un brazo; *la radiación puede ser administrada al hígado, pulmón o cualquier otra lesión metastásica; #Específico para pacientes con trombosis tumoral de la vena porta; †Según el protocolo de la institución; ‡SBRT no especificada; R: resultados preliminares disponibles.*

En diversos estudios se observan altas tasas de control local con toxicidades hepáticas y gastrointestinales limitadas, pero las tasas de recidiva intrahepática fuera del campo irradiado siguen siendo altas. Sobre la base de la evidencia disponible, la SBRT podría ser una posible terapia alternativa para el CHC de pequeño tamaño, especialmente si el tumor es irresecable o no puede tratarse con tratamientos ablativos consolidados, y para los tumores avanzados en combinación con TACE.

A medida que las terapias sistémicas mejoran, las terapias locorregionales se vuelven más relevantes. Están llevándose a cabo múltiples ensayos clínicos que utilizan SBRT en combinación con modalidades de tratamiento sistémico. Particularmente interesantes son las estrategias de radiosensibilización con ICI. Todavía se dispone de un conocimiento insuficiente sobre el papel de la inmunoterapia en la enfermedad resecable después de la terapia locorregional o combinada con SBRT para tumores irresecables.

El papel de la SBRT no será reconocido en un entorno multiprofesional sin el nivel adecuado de evidencia. Se necesitan con urgencia ensayos de fase III e investigación predictiva de biomarcadores para establecer el papel de la SBRT, sola o potenciada con otros tratamientos, para los pacientes con CHC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. Int J Cancer 2016;139(7):1534-45. DOI: 10.1002/ijc.30211
3. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022;76(3):681-93. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
4. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, Czito B, DeMatteo R, Drinane M, et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol 2022;12(1):28-51. DOI: 10.1016/j.prro.2021.09.004
5. Park S, Jung J, Cho B, Kim SY, Yun SC, Lim YS, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2020;35(11):1953-9. DOI: 10.1111/jgh.15011
6. Yoon SM, Kim SY, Lim YS, Kim KM, Shim JH, Lee D, et al. Stereotactic body radiation therapy for small (≤ 5 cm) hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment: Results of a single-arm, phase II clinical trial. Clin Mol Hepatol 2020;26(4):506-15. DOI: 10.3350/cmh.2020.0038
7. Lazarev S, Hardy-Abeloos C, Factor O, Rosenzweig K, Buckstein M. Stereotactic body radiation therapy for centrally located hepatocellular carcinoma: outcomes and toxicities. J Cancer Res Clin Oncol 2018;144(10):2077-83. DOI: 10.1007/s00432-018-2729-y
8. Durand-Labrunie J, Baumann AS, Ayav A, Laurent V, Boleslawski E, Cattan S, et al. Curative Irradiation Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Phase 2 Trial. Int J Radiat Oncol 2020;107(1):116-25. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.004
9. Su TS, Liang P, Lu HZ, Liang J, Gao YC, Zhou Y, 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. DOI: 10.1002/jso.24128
10. Kim JY, Yoo EJ, Jang JW, Kwon JH, Kim KJ, Kay CS. Hypofractionated radiotheapy using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Radiat Oncol 2013;8(1):15. DOI: 10.1186/1748-717X-8-15
11. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared with Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2015;1(6):756-65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2189
12. Lou J, Li Y, Liang K, Guo Y, Song C, Chen L, et al. Hypofractionated radiotherapy as a salvage treatment for recurrent hepatocellular

carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus: a multi-center analysis. BMC Cancer 2019;19(1):668. DOI: 10.1186/s12885-019-5870-3
13. Yang JF, Lo CH, Lee MS, Lin CS, Dai YH, Shen PC, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a retrospective analysis. Radiat Oncol Lond Engl 2019;14:180. DOI: 10.1186/s13014-019-1382-1
14. Mourad M, Mabrut JY, Chellakhi M, Lesurtel M, Prevost C, Ducerf C, et al. Neoadjuvant conformal radiotherapy before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a propensity score matched analysis of postoperative morbidity and oncological results. Future Oncol Lond Engl 2019;15(21):2517-30. DOI: 10.2217/fon-2019-0127
15. Jang WI, Bae SH, Kim MS, Han CJ, Park SC, Kim SB, 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/cncr.32502
16. Sanuki N, Kimura T, Takeda A, Ariyoshi K, Oyamada S, Yamaguchi T, et al. Final Results of a Multicenter Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Previously Untreated Solitary Primary Hepatocellular Carcinoma (The STRSPH Study). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2025;121(4):942-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.10.040
17. Sun J, Zhang A, Li W, Wang Q, Li D, Zhang D, et al. Biologically effective dose (BED) escalation of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for hepatocellular carcinoma patients (≤ 5cm) with CyberKnife: protocol of study. Radiat Oncol 2020;15(1):20. DOI: 10.1186/s13014-020-1471-1
18. Li Z, Liu J, Zhang B, Yue J, Shi X, Cui K, et al. Neoadjuvant tislelizumab plus stereotactic body radiotherapy and adjuvant tislelizumab in early-stage resectable hepatocellular carcinoma: the Notable-HCC phase 1b trial. Nat Commun 2024;15(1):3260. DOI: 10.1038/s41467-024-47420-3
19. Boldrini L, Romano A, Mariani S, Cusumano D, Catucci F, Placidi L, et al. MRI-guided stereotactic radiation therapy for hepatocellular carcinoma: a feasible and safe innovative treatment approach. J Cancer Res Clin Oncol 2021;147(7):2057-68. DOI: 10.1007/s00432-020-03480-8
20. Xi M, Yang Z, Hu L, Fu Y, Hu D, Zhou Z, et al. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Recurrent Small Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Controlled Trial. J Clin Oncol 2025;43(9):1073-82. DOI: 10.1200/JCO-24-01532
21. Wang L, Ke Q, Huang Q, Shao L, Chen J, Wu J. Stereotactic body radiotherapy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia 2020;37(1):1313-21. DOI: 10.1080/02656736.2020.1843719
22. Li LQ, Su TS, Wu QY, Lin ZT, Liang SX. Therapeutic Outcome of Stereotactic Body Radiotherapy for Small Hepatocellular Carcinoma Lesions-A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Oncol 2023;35(10):652-64. DOI: 10.1016/j.clon.2023.07.002
23. Birgin E, Hetjens S, Tam M, Correa-Gallego C, Rahbari NN. Stereotactic Body Radiation Therapy versus Surgical Resection for Stage I/II Hepatocellular Carcinoma. Cancers 2023;15(8):2330. DOI: 10.3390/cancers15082330
24. Roberts SK, Majeed A, Rasaratnam K, Olynyk JK, Shackel N, Wood M, et al. National Survey of Real-World Australian Treatment Patterns for Patients with Very-Early-To Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. Cancer Med 2025;14(5):e70722. DOI: 10.1002/cam4.70722
25. Sharma D, Khosla D, Meena BL, Yadav HP, Kapoor R. Exploring the Evolving Landscape of Stereotactic Body Radiation Therapy in Hepatocellular Carcinoma. J Clin Exp Hepatol 2025 [citado 22 de marzo de 2025];15(1). DOI: 10.1016/j.jceh.2024.102386
26. Que JY, Lin LC, Lin KL, Lin CH, Lin YW, Yang CC. The efficacy of stereotactic body radiation therapy on huge hepatocellular carcinoma unsuitable for other local modalities. Radiat Oncol Lond Engl 2014;9:120. DOI: 10.1186/1748-717X-9-120
27. Kuehnle RA, Tchelebi LT, Ludmir EB, Escorcia FE, Shrestha S, Sanford N, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of external-beam radiation versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Cancer 2025;131(3):e35720. DOI: 10.1002/cncr.35720
28. Komiyama 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 [citado 22 de marzo de 2025]. DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110614
29. Bettinger D, Gkika E, Schultheiss M, Glaser N, Lange S, Maruschke L, et al. Comparison of local tumor control in patients with HCC treated with SBRT or TACE: a propensity score analysis. BMC Cancer 2018;18(1):807. DOI: 10.1186/s12885-018-4696-8
30. Shen PC, Chang WC, Lo CH, 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):307-18. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.05.066
31. Jia S, Lao N, Gabriel Boldt R, Mujoomdar A, Chow R, Simone CB, et al. Stereotactic body radiation therapy (Sbrt) versus transarterial chemoembolization (tace) for treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of propensity matched studies. Univ Tor Med J 2024;101(1):12-6. DOI: 10.33137/utmj.v101i1.41240
32. Bush DA, Volk M, Smith JC, Reeves ME, Sanghvi S, Slater JD, et al. Proton beam radiotherapy versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of a randomized clinical trial. Cancer 2023;129(22):3554-63. DOI: 10.1002/cncr.34965
33. Jacob R, Turley F, Redden DT, Saddekni S, Aal AKA, Keene K, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. HPB 2015;17(2):140-9. DOI: 10.1111/hpb.12331
34. Su TS, Li LQ, Meng WW, Wang YD, Chen YT, Li JX, et al. Long-Term Survival Analysis of Transarterial Chemoembolization Plus Radiotherapy vs. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma with Macroscopic Vascular Invasion. Front Oncol 2020;10 [citado 30 de marzo de 2025]. DOI: 10.3389/fonc.2020.01205
35. Su TS, Lu HZ, Cheng T, Zhou Y, Huang Y, Gao YC, et al. Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma > 5 cm. BMC Cancer 2016;16(1):834. DOI: 10.1186/s12885-016-2894-9
36. Buckstein M, Kim E, Özbek U, Tabrizian P, Gunasekaran G, Facciuto M, et al. Combination Transarterial Chemoembolization and Stereotactic Body Radiation Therapy for Unresectable Single Large Hepatocellular Carcinoma: Results from a Prospective Phase 2 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2022;114(2):221-30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.021
37. Zhao J, Zeng L, Wu Q, Wang L, Lei J, Luo H, 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 2020;64(5-6):248-58. DOI: 10.1159/000505739
38. McDevitt JL, Alian A, Kapoor B, Bennett S, Gill A, Levitin A, et al. Single-Center Comparison of Overall Survival and Toxicities in Patients with Infiltrative Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Radioembolization or Drug-Eluting Embolic Transarterial Chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2017;28(10):1371-7. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.05.017
39. Han K, Kim JH, Yoon HM, Kim EJ, Gwon DI, Ko GY, et al. Transcatheter Arterial Chemoembolization for Infiltrative Hepatocellular Carcinoma: Clinical Safety and Efficacy and Factors Influencing Patient Survival. Korean J Radiol 2014;15(4):464-71. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.4.464
40. Oladeru OT, Miccio JA, Yang J, Xue Y, Ryu S, Stessin AM. Conformal external beam radiation or selective internal radiation therapy-a comparison of treatment outcomes for hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Oncol 2016;7(3) [citado 23 de marzo de 2025]. DOI: 10.21037/jgo.2015.10.04

41. Pérez-Romasanta LA, González-del Portillo E, Rodríguez-Gutiérrez A, Matías-Pérez Á. Stereotactic Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma, Radiosensitization Strategies and Radiation-Immunotherapy Combination. Cancers 2021;13(2):192. DOI: 10.3390/cancers13020192
42. Hardy-Abeloos C, Lazarev S, Ru M, Kim E, Fischman A, Moshier E, et al. Safety and Efficacy of Liver Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma After Segmental Transarterial Radioembolization. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(5):968-76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.006
43. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Del Carmen Ayuso M, Sala M, et al. Natural History of Untreated Nonsurgical Hepatocellular Carcinoma: Rationale for the Design and Evaluation of Therapeutic Trials. Hepatology 1999;29(1):62. DOI: 10.1002/hep.510290145
44. Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. J Clin Oncol 2019;37(24):2141-51. DOI: 10.1200/JCO.18.02184
45. Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. J Radiat Res (Tokyo) 2016;57(5):512-23. DOI: 10.1093/jrr/rrw028
46. Shui Y, Yu W, Ren X, Guo Y, Xu J, Ma T, et al. Stereotactic body radiotherapy-based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis. Radiat Oncol 2018;13(1):188. DOI: 10.1186/s13014-018-1136-5
47. Khorprasert C, Thonglert K, Alisanant P, Amornwichet N, Thonglert K, Alisanant P, et al. Advanced radiotherapy technique in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: Feasibility and clinical outcomes. PLOS ONE 2021;16(9):e0257556. DOI: 10.1371/journal.pone.0257556
48. Dutta D, Tatineni T, Yarlagadda S, Gupte A, Reddy SK, Madhavan R, et al. Hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis treated with robotic radiosurgery: Interim results of a prospective study. Indian J Gastroenterol 2021;40(4):389-401. DOI: 10.1007/s12664-021-01172-w
49. Sharma D, Thaper D, Kamal R, Yadav HP. Role of stereotactic body radiotherapy for inferior vena cava tumour thrombus in hepatocellular carcinoma. J Med Imaging Radiat Oncol 2023;67(4):444-9. DOI: 10.1111/1754-9485.13527
50. Dutta D, Yarlagadda S, Kalavagunta S, Nair H, Sasidharan A, Nimmya SK, et al. Co-relation of Portal Vein Tumour Thrombus Response with Survival Function Following Robotic Radiosurgery in Vascular Invasive Hepatocellular Carcinoma. J Clin Exp Hepatol 2024;14(5) [citado 12 de julio de 2025]. DOI: 10.1016/j.jceh.2024.101404
51. Rim CH, Kim CY, Yang DS, Yoon WS. External beam radiation therapy to hepatocellular carcinoma involving inferior vena cava and/or right atrium: A meta-analysis and systemic review. Radiother Oncol 2018;129(1):123-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.02.030
52. Xi M, Zhang L, Zhao L, Li QQ, Guo SP, Feng ZZ, 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0063864
53. Lee SJ, Jang HS, Choi YK. Clinical outcome and toxicity of radiotherapy for inferior vena cava tumor thrombus in HCC patients: A retrospective study. Medicine (Baltimore) 2021;100(25):e26390. DOI: 10.1097/MD.0000000000026390
54. Zhang D, Li Q, Li D, Jia J, Ding J, Sun J, et al. Stereotactic body radiation therapy as an effective local treatment for advanced hepatocellular carcinoma patients with inferior vena cava and right atrial tumor thrombus. BMC Gastroenterol 2022;22:451. DOI: 10.1186/s12876-022-02556-8
55. Yang J, Shui Y, Liu L, Yu G, Wei Q. Insights into treatment for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava or right atrium. Hepatobiliary Surg Nutr 2024;13(1). DOI: 10.21037/hbsn-23-619
56. Daniell KM, Banson KM, Diamond BH, Sioshansi S. Approach to Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh B-7 Cirrhosis. Curr Treat Options Oncol 2022;23(12):1761-74. DOI: 10.1007/s11864-022-01025-4
57. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Hepatocellular Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(4):e447-53. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.011
58. Lee P, Ma Y, Zacharias I, Bozorgzadeh A, Wilson S, Foley K, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh B or C Cirrhosis. Adv Radiat Oncol 2020;5(5):889-96. DOI: 10.1016/j.adro.2020.01.009
59. Baumann BC, Wei J, Plastaras JP, Lukens JN, Damjanov N, Hoteit M, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Hepatocellular Carcinoma: High Rates of Local Control with Low Toxicity. Am J Clin Oncol 2018;41(11):1118DOI: 10.1097/COC.0000000000000435.
60. Qiu H, Moravan MJ, Milano MT, Usuki KY, Katz AW. SBRT for Hepatocellular Carcinoma: 8-Year Experience from a Regional Transplant Center. J Gastrointest Cancer 2018;49(4):463-9. DOI: 10.1007/s12029-017-9990-1
61. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, Kim J, Brierley J, Brade A, 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. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.05.002
62. Jackson WC, Tang M, Maurino C, Mendiratta-Lala M, Parikh ND, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Radiation Therapy Allows for Safe Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Turcotte-Pugh B Liver Disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2021;109(1):212-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.046
63. Diamond BH, Banson K, Ayash J, Lee P, Shukla UC, Jones G, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiation for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Child-Pugh A Versus Child-Pugh B/C Cirrhosis. Adv Radiat Oncol 2024;9(12) [citado 19 de abril de 2025]. DOI: 10.1016/j.adro.2024.101631
64. Yoshino Y, Suzuki G, Shiomi H, Kimoto T, Seri S, Yamazaki H, et al. Albumin–bilirubin score is a useful predictor of worsening liver reserve after stereotactic body radiation therapy in elderly Japanese patients with hepatocellular carcinoma. J Radiat Res 2024;65(2):244-50. DOI: 10.1093/jrr/rrae006
65. Kirichenko A, Uemura T, Liang Y, Hasan S, Abel S, Renz P, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Hepatocellular Carcinoma (HCC) with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Functional Treatment Planning in Patients with Advanced Hepatic Cirrhosis. Adv Radiat Oncol 2024;9(2). DOI: 10.1016/j.adro.2023.101367
66. Li MF, Leung HW, Chan AL, Wang SY. Network meta-analysis of treatment regimens for inoperable advanced hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. Ther Clin Risk Manag 2018;14:1157-68. DOI: 10.2147/TCRM.S162898
67. Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, Bazzi L, Novelli PM, Devlin P, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;100(1):122-30. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.001
68. Kang J, Nie Q, Du R, Zhang G L, Zhang G J, LI Q, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Mol Clin Oncol 2014;2(1):43-50. DOI: 10.3892/mco.2013.196
69. Duan J, Zhou J, Liu C, Jiang H, Zhou J, Xie K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus TACE and TKIs alone for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) with portal vein tumor thrombus (PVTT): A randomized controlled trial. J Clin Oncol 2024;42(Suppl.16):4102-4102. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4102
70. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-infe-

riority trial. The Lancet 2018;391(10126):1163-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
71. Yu JI, Kang W, Yoo GS, Goh MJ, Sinn DH, Gwak GY, et al. Safety and Efficacy of Liver-Directed Radiotherapy in Combination with Lenvatinib for Hepatocelluar Carcinoma with Macroscopic Tumor Thrombosis. Front Oncol 2022;12 [citado 31 de marzo de 2025]. DOI: 10.3389/fonc.2022.888755
72. Ji X, Xu Z, Sun J, Li W, Duan X, Wang Q. Lenvatinib with or without stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a retrospective study. Radiat Oncol 2023;18(1):101. DOI: 10.1186/s13014-023-02270-z
73. ji X, Zhang A, Duan X, Wang Q. Stereotactic body radiotherapy versus lenvatinib for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity matching score analysis. Radiat Oncol 2024;19(1):143. DOI: 10.1186/s13014-024-02527-1
74. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, Dempster J, Klintmalm GB, Goldstein RM. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. Liver Transpl 2012;18(8):949. DOI: 10.1002/lt.23439
75. Mannina EM, Cardenes HR, Lasley FD, Goodman B, Zook J, Althouse S, et al. Role of Stereotactic Body Radiation Therapy Before Orthotopic Liver Transplantation: Retrospective Evaluation of Pathologic Response and Outcomes. Int J Radiat Oncol 2017;97(5):931-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.036
76. Mastrocostas K, Fischer S, Munoz-Schuffenegger P, Jang HJ, Dawson LA, Liu ZA, et al. Radiological tumor response and histopathological correlation of hepatocellular carcinoma treated with stereotactic body radiation therapy as a bridge to liver transplantation. Abdom Radiol 2021;46(4):1572-85. DOI: 10.1007/s00261-020-02821-y
77. Chen B, Butler N, O'Rourke T, Hodgkinson P, Stuart K, Shih E, et al. Refining stereotactic body radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: An institutional experience. J Med Imaging Radiat Oncol 2023;67(3):299-307. DOI: 10.1111/1754-9485.13509
78. Wang YF, Dai YH, Lin CS, Chang HC, Shen PC, Yang JF, et al. Clinical outcome and pathologic correlation of stereotactic body radiation therapy as a bridge to transplantation for advanced hepatocellular carcinoma: a case series. Radiat Oncol 2021;16(1):15. DOI: 10.1186/s13014-020-01739-5
79. Moore A, Cohen-Naftaly M, Tobar A, Kundel Y, Benjaminov O, Braun M, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for definitive treatment and as a bridge to liver transplantation in early stage inoperable Hepatocellular carcinoma. Radiat Oncol 2017;12(1):163. DOI: 10.1186/s13014-017-0899-4
80. Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, Guindi M, Fischer S, Ghanekar A, et al. Radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Transpl Int 2010;23(3):299-306. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00980.x
81. Garg R, Foley K, Movahedi B, Masciocchi MJ, Bledsoe JR, Ding L, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy as a Bridging Modality to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Adv Radiat Oncol 2021;6(1) [citado 18 de abril de 2025]. DOI: 10.1016/j.adro.2020.08.016
82. Sapisochin G, Barry A, Doherty M, Fischer S, Goldaracena N, Rosales R, et al. 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(1):92-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.02.022
83. Wong TCL, Lee VHF, Law ALY, Pang HH, Lam KO, Lau V, et al. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. Hepatology 2021;74(5):2580. DOI: 10.1002/hep.31992
84. Lee VHF, Vardhanabhuti V, Wong TCL, Lam KO, Choi HCW, Chiu KWH, et al. Stereotactic Body Radiotherapy and Liver Transplant for Liver Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Netw Open 2024;7(6):e2415998. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15998
85. Wang S, Wang A, Lin J, Xie Y, Wu L, Huang H, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: recent advances and future avenues. Oncotarget 2017;8(15):25814-29. DOI: 10.18632/oncotarget.15730
86. Zhan H, Zhao X, Lu Z, Yao Y, Zhang X. Correlation and Survival Analysis of Distant Metastasis Site and Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Front Oncol 2021;11 [citado 20 de abril de 2025]. DOI: 10.3389/fonc.2021.652768
87. Jo IY, Park HC, Kim ES, Yeo SG, Kim M, Seong J, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary oligometastases from primary hepatocellular carcinoma: a multicenter and retrospective analysis (KROG 17-08). Jpn J Clin Oncol 2022;52(6):616-22. DOI: 10.1093/jjco/hyac028
88. Yang A, Xiao W, Ju W, Liao Y, Chen M, Zhu X, et al. Prevalence and clinical significance of regional lymphadenectomy in patients with hepatocellular carcinoma. ANZ J Surg 2019;89(4):393-8. DOI: 10.1111/ans.15096
89. Matoba M, Tsuchiya H, Kondo T, Ota K. Stereotactic body radiotherapy delivered with IMRT for oligometastatic regional lymph node metastases in hepatocellular carcinoma: a single-institutional study. J Radiat Res (Tokyo) 2020;61(5):776-83. DOI: 10.1093/jrr/rraa067
90. Wang Y, Li Q, Zhang L, Liu S, Zhu J, Yang Y, et al. Efficacy and Dose-Response Relationship of Stereotactic Body Radiotherapy for Abdominal Lymph Node Metastases from Hepatocellular Carcinoma. The Oncologist 2023;28(6):e369-78. DOI: 10.1093/oncolo/oyad083
91. Kim TH, Park S, Rim CH, Choi C, Seong J. Improved oncologic outcomes by ablative radiotherapy in patients with bone metastasis from hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2021;147(9):2693-700. DOI: 10.1007/s00432-021-03553-2
92. Rim CH, Park S, Yoon WS, Shin IS, Park HC. Radiotherapy for bone metastases of hepatocellular carcinoma: a hybrid systematic review with meta-analyses. Int J Radiat Biol 2023 [citado 20 de abril de 2025]. DOI: 10.1080/09553002.2022.2094020
93. Jung IH, Yoon SM, Kwak J, Park JH, Song SY, Lee S wook, et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. Oncotarget 2017;8(9):15182-92. DOI: 10.18632/oncotarget.14858
94. Kato H, Yoshida H, Taniguch H, Nomura R, Sato K, Suzuki I, et al. Cyberknife treatment for advanced or terminal stage hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2015;21(46):13101-12. DOI: 10.3748/wjg.v21.i46.13101
95. Jagodinsky JC, Harari PM, Morris ZS. The Promise of Combining Radiation Therapy with Immunotherapy. Int J Radiat Oncol 2020;108(1):6-16. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.04.023
96. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired Resistance to Fractionated Radiotherapy Can Be Overcome by Concurrent PD-L1 Blockade. Cancer Res 2014;74(19):5458-68. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258
97. Juloori A, Katipally RR, Lemons JM, Singh AK, Iyer R, Robbins JR, 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 2023;115(1):202-13. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.09.052
98. Jiang J, Diaz DA, Nuguru SP, Mittra A, Manne A. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) in Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma. Cancers 2022;15(1):50. DOI: 10.3390/cancers15010050
99. Nakabori T, Ikawa T, Kozumi K, Urabe M, Kai Y, Takada R, et al. Abscopal effect in a patient with advanced hepatocellular carcinoma upon resuming bevacizumab in combination with atezolizumab after radiotherapy. Clin J Gastroenterol 2024;17(6):1053-7. DOI: 10.1007/s12328-024-02030-w
100. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020;6(11):e204564. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4564
101. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23(1):77-90.

102. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19(7):940-52.
103. Verset G, Borbath I, Karwal M, Verslype C, Van Vlierberghe H, Kardosh A, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Previously Untreated Advanced Hepatocellular Carcinoma: Data from the Open-Label, Phase II KEYNOTE-224 Trial. Clin Cancer Res 2022;28(12):2547-54.
104. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol 2020;38(3):193-202.
105. Wang Q, Ji X, Sun J, Zhang A, Jia J, Zhang T, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Lenvatinib With or Without PD-1 Inhibitors as Initial Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Int J Radiat Oncol 2024;120(5):1363-76.
106. Chen YX, Yang P, Du SS, Zhuang Y, Huang C, Hu Y, et al. Stereotactic body radiotherapy combined with sintilimab in patients with recurrent or oligometastatic hepatocellular carcinoma: A phase II clinical trial. World J Gastroenterol 2023;29(24):3871-82.
107. Thornton LM, Abi-Jaoudeh N, Lim HJ, Malagari K, Spieler BO, Kudo M, et al. Combination and Optimal Sequencing of Systemic and Locoregional Therapies in Hepatocellular Carcinoma: Proceedings from the Society of Interventional Radiology Foundation Research Consensus Panel. J Vasc Interv Radiol 2024;35(6):818-24.
108. Lynch C, Korpics MC, Katipally RR, Wu T, Bestvina CM, Pitroda S, et al. Combined Stereotactic Body Radiation Therapy and Immune Checkpoint Inhibition for Liver Metastases: Safety and Outcomes in a Pooled Analysis of 3 Phase 1 Trials. Int J Radiat Oncol 2024;118(5):1519-30.
109. Hu Y, Zhou M, Tang J, Li S, Liu H, Hu J, et al. Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiotherapy Combined with Camrelizumab and Apatinib in Patients with Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. Clin Cancer Res 2023;29(20):4088-97.
110. Pinter M, Scheiner B, Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. Gut 2021;70(1):204-14.