

# Απεικονιστικά κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης κακοήθων ηπατικών όγκων μετά από τοπική-περιοχική επεμβατική θεραπεία

Ι. Μοσχούρης, Α. Παπαδάτου

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αξιόπιστη και αντικειμενική εκτίμηση της ανταπόκρισης των κακοήθων ηπατικών όγκων που υποβάλλονται σε τοπική-περιοχική επεμβατική θεραπεία είναι σημαντική, τόσο από κλινικής όσο και από ερευνητικής πλευράς. Αυτή η εκτίμηση γίνεται κυρίως μέσω της απεικόνισης με υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία, σε συνδυασμό με κάποιο από τα συστήματα κριτηρίων ανταπόκρισης. Τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization-WHO) και τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-RECIST) βασίζονται σε μεταβολές του συνολικού μεγέθους των όγκων-στόχων. Αντιθέτως, τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη Μελέτη του Ήπατος (European Association for the Study of the Liver-EASL) και τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST (modified RECIST-mRECIST), βασίζονται μόνο στο μέγεθος του βιώσιμου τμήματος του όγκου-στόχου, το οποίο και ενισχύεται κατά τον δυναμικό έλεγχο με υπολογιστική ή μαγνητική τομογραφία. Τουλάχιστον για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, τα κριτήρια ενίσχυσης φαίνεται ότι είναι καταλληλότερα από τα κριτήρια μεγέθους, για την αξιολόγηση του αποτελέσματος της επεμβατικής θεραπείας. Μελλοντικά, οι

τεχνικές τριδιάστατης απεικόνισης και οι μέθοδοι που μελετούν την αιμοδυναμική συμπεριφορά, τη μοριακή δομή και τον μεταβολισμό των όγκων-στόχων πιθανόν να γνωρίσουν μεγαλύτερη διάδοση και να συμπληρώσουν ή να αντικαταστήσουν τις σημερινές προσεγγίσεις.

**Λέξεις-κλειδιά:** ηπατικοί όγκοι, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, τοπική-περιοχική θεραπεία, επεμβατική θεραπεία, ανταπόκριση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, η διάδοση και ευρεία εφαρμογή επεμβατικών ακτινολογικών μεθόδων για την αντιμετώπιση κακοήθων ηπατικών όγκων συνοδεύτηκε από την ανάγκη για ακριβή και αξιόπιστη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος των μεθόδων αυτών. Η ανάγκη αυτή σχετίζεται τόσο με πρακτικούς-κλινικούς, όσο και με ερευνητικούς λόγους. Από κλινικής πλευράς, η ανάδειξη υπολειμματικής νόσου μετά από τοπική-περιοχική επεμβατική θεραπεία (locoregional interventional treatment) επιβάλλει την επανάληψη της επεμβατικής πράξης ή τη συμπλήρωσή της με άλλη θεραπεία<sup>1,2</sup>. Αντιθέτως, η διάγνωση πλήρους νέκρωσης του όγκου οδηγεί συνήθως σε παρακολούθηση του ασθενούς, για έγκαιρη διάγνωση υποτροπής. Ακόμη, η εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης θα πρέπει να είναι εφικτή σύντομα (π.χ 1 μήνα) μετά τη θεραπεία ή επεμβατική πράξη, ώστε να διακριθούν εγκαίρως οι ασθενείς που ανταπο-

**Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων κριτηρίων ανταπόκρισης**

Κριτήριο	WHO	RECIST	EASL	mRECIST
Παράμετρος	Συνολικό μέγεθος όγκου	Συνολικό μέγεθος όγκου	Ενισχυόμενο τμήμα όγκου	Ενισχυόμενο τμήμα όγκου
Μεθοδολογία μέτρησης <sup>1</sup>	Δύο διαστάσεις (α X β)	Μία διάσταση (α)	Δύο διαστάσεις (α' X β')	Μία διάσταση (α')
CR (complete response) Πλήρης ανταπόκριση	Εξαφάνιση όλων των βλαβών και μη εμφάνιση νέων βλαβών.	Εξαφάνιση όλων των βλαβών και επάνοδος των δεικτών σε φυσιολογικά επίπεδα	Πλήρης εξάλειψη της ενίσχυσης όλων των γνωστών βλαβών και μη εμφάνιση νέων βλαβών.	Εξαφάνιση όλων των βλαβών και των παθολογικών λεμφαδένων
PR (partial response) Μερική ανταπόκριση	Μείωση $\geq 50\%$ του συνολικού φορτίου	Μείωση $\geq 30\%$ του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαμέτρων	Μείωση $\geq 50\%$ του βιώσιμου νεοπλασματικού ιστού σε όλες τις μετρήσιμες βλάβες	Μείωση $\geq 30\%$ του αθροίσματος της μέγιστης διαμέτρου των ενισχυόμενων τμημάτων των βλαβών
SD (stable disease) Σταθερή νόσος	Μείωση $< 50\%$ ή αύξηση $< 25\%$ του συνολικού φορτίου	Ούτε ανταπόκριση ούτε προϊούσα νόσος	Όλες οι περιπτώσεις που δεν ανήκουν στις υπόλοιπες κατηγορίες	Ούτε ανταπόκριση, ούτε προϊούσα νόσος
PD (progressive disease) Προϊούσα νόσος	Αύξηση $\geq 25\%$ του συνολικού φορτίου ή εμφάνιση νέας βλάβης	Αύξηση $\geq 20\%$ του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαμέτρων ή εμφάνιση νέας βλάβης	Αύξηση $\geq 25\%$ του βιώσιμου νεοπλασματικού ιστού σε μία ή περισσότερες από τις μετρήσιμες βλάβες, ή εμφάνιση νέων βλαβών	Αύξηση $\geq 20\%$ του αθροίσματος της μέγιστης διαμέτρου των ενισχυόμενων τμημάτων των βλαβών ή εμφάνιση μιας ή περισσότερων νέων βλαβών

<sup>1</sup>Βλ. εικόνα 1

κρίνονται (responders) από εκείνους που δεν ανταποκρίνονται (non-responders). Οι τελευταίοι, για λόγους κόστους, ασφαλείας και αποφυγής άσκοπης ταλαιπωρίας, θα πρέπει πιθανότατα να διακόψουν τη συγκεκριμένη θεραπεία. Από ερευνητικής πλευράς, η αξιόπιστη και αναπαραγώγιμη εκτίμηση των αποτελεσμάτων μιας επεμβατικής θεραπείας είναι απαραίτητη για την αξιολόγησή της, τη σύγκρισή της με ανταγωνιστικές μεθόδους και τελικά για τον προσδιορισμό του ρόλου της στην επεμβατική ογκολογία.

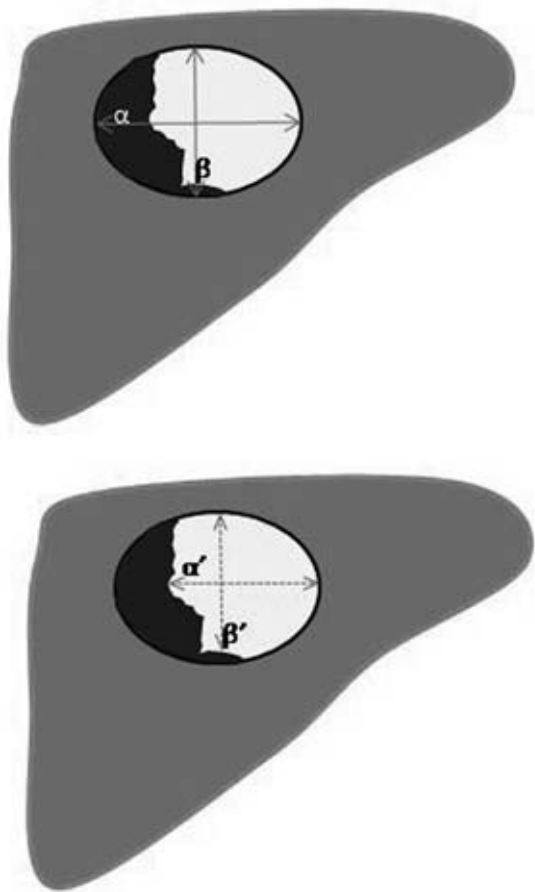
Η ακτινολογική απεικόνιση, κυρίως με τη μορφή της υπολογιστικής (CT) ή μαγνητικής τομογραφίας (MR), κατέχει κεντρικό ρόλο στον μετεπεμβατικό έλεγχο ηπατικών όγκων προσφέροντας ανώδυνη, αναπαραγώγιμη και ακριβή αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος<sup>3</sup>. Άλλες μέθοδοι επίσης χρησιμοποιούνται, αλλά παρουσιάζουν σοβαρούς περιορισμούς. Για παράδειγμα, οι διάφοροι καρκινικοί δείκτες έχουν χαμηλή ειδικότητα, ενώ επίσης δεν είναι πάντοτε αυξημένοι πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η διαδερμική βιοψία (η οποία χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις) είναι μέθοδος επεμβατική, με πιθανές επιπλοκές, και τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης αφορούν μόνο τη θέση της βλάβης από την οποία ελήφθη το ιστοτεμάχιο<sup>2</sup>.

Η παρούσα εργασία είναι μια ανασκόπηση των συμβατικών και νεώτερων συστημάτων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης κακοήθων ηπατικών όγκων μετά από τοπική-περιοχική ε-

πεμβατική θεραπεία (ενδαρτηριακός εμβολισμός/χημειοεμβολισμός/ ραδιοεμβολισμός και οι διάφορες μέθοδοι θερμοκαυτηρίασης). Η ανάλυση εστιάζει στους κακοήθεις ηπατικούς όγκους, γιατί αυτοί αποτελούν τον κυριότερο στόχο των προηγούμενων επεμβατικών τεχνικών και το πεδίο από όπου έχει αντληθεί η μεγαλύτερη εμπειρία από την εφαρμογή συστημάτων ανταπόκρισης. Μερικά από τα συστήματα αυτά χρησιμοποιούνταν ήδη στην ογκολογία για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, ενώ άλλα συστήματα δημιουργήθηκαν εξ αρχής και ειδικά για την εκτίμηση τοπικής-περιοχικής επεμβατικής θεραπείας. Σε γενικές γραμμές, κάθε σύστημα ανταπόκρισης βασίζεται σε μία ή περισσότερες παραμέτρους, οι οποίες μπορούν να υπολογιστούν με ακρίβεια και αξιοπιστία μέσω της κατάλληλης απεικονιστικής μεθόδου. Οι μεταβολές της παραμέτρου αυτής μετά τη θεραπεία, πρέπει να συσχετίζονται με κλινικά κριτήρια αποτελεσματικότητας, όπως είναι η συνολική επιβίωση (overall survival-OS) των ασθενών, ή ο χρόνος που μεσολαβεί για την εξέλιξη της νόσου (time to progression-ΤΤΡ)<sup>4</sup>. Για παράδειγμα, οι μεταβολές του μεγέθους ενός όγκου μετά από την εφαρμογή μιας επεμβατικής τεχνικής, μπορούν να θεωρηθούν σαν ικανοποιητικό κριτήριο ανταπόκρισης, εάν η σμίκρυνση του όγκου μετεπεμβατικά συσχετίζεται με μεγαλύτερη συνολική επιβίωση των ασθενών.

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΑ ΣΕ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, μέσω της κυτταροτοξικής τους δράσης προκαλούν μείωση του αριθμού των νεοπλασματικών κυττάρων, η οποία εκφράζεται με μείωση του μεγέθους του όγκου. Έτσι, η σμίκρυνση ή εξαφάνιση του όγκου σαν συνέπεια της θεραπείας αποτελεί απλό και ευρέως διαδεδομένο κριτήριο ανταπόκρισης, που χρησιμοποιείται ήδη αρκετές δεκαετίες στην ογκολογία τόσο στην κλινική πράξη, όσο και σε μελέτες<sup>5,6</sup>. Στην κατηγορία αυ-



**Εικόνα 1:** Σχηματική απεικόνιση των μετρήσεων στις οποίες βασίζονται τα κυριότερα κριτήρια ανταπόκρισης. Τα κριτήρια WHO βασίζονται στο γινόμενο  $\alpha \times \beta$ , δηλαδή στο γινόμενο της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου του όγκου ( $\alpha$ ) επί την μέγιστη κάθετη σε αυτή διάμετρο ( $\beta$ ). Τα κριτήρια RECIST βασίζονται μόνο στη μέγιστη εγκάρσια διάμετρο του όγκου ( $\alpha$ ). Στα κριτήρια EASL και mRECIST λαμβάνεται υπόψη μόνο το ενισχυόμενο τμήμα του όγκου. Ειδικότερα, για τα κριτήρια EASL λαμβάνεται υπόψη το γινόμενο  $\alpha' \times \beta'$ , δηλαδή το γινόμενο της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου του ενισχυόμενου τμήματος ( $\alpha'$ ) επί τη μέγιστη κάθετη σε αυτή διάμετρο ( $\beta'$ ) και για τα mRECIST μόνο η μέγιστη εγκάρσια διάμετρος του ενισχυόμενου τμήματος ( $\alpha'$ ). Το ενισχυόμενο τμήμα του όγκου απεικονίζεται με λευκό χρώμα.

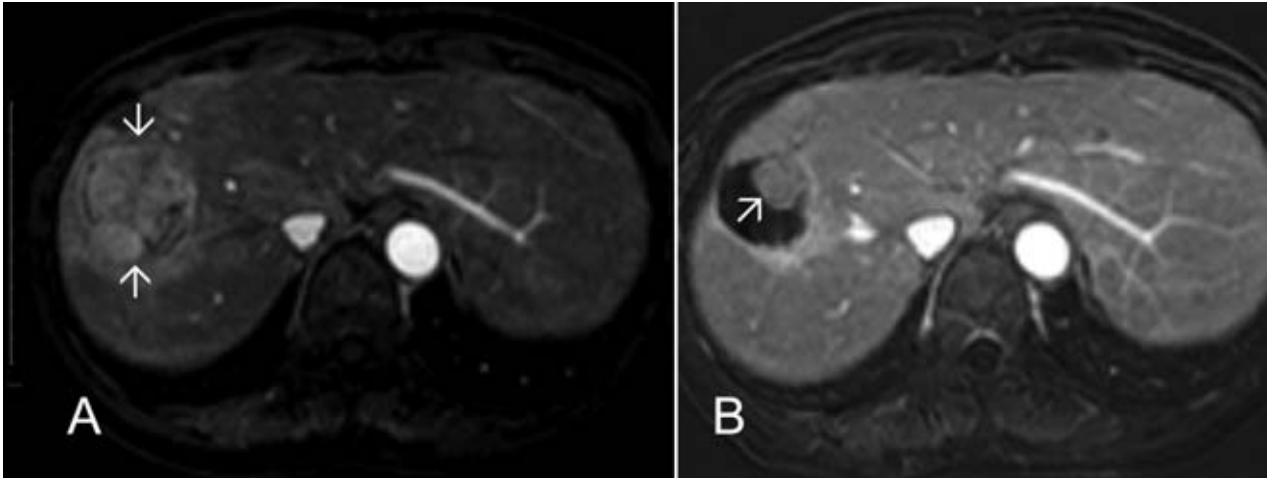
τή ανήκουν (Πίνακας 1, Εικόνα 1):

1) Τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organization-WHO), που εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά το 1979<sup>5</sup>. Για τις μετρήσιμες βλάβες, το μέγεθος του όγκου υπολογίζεται από το γινόμενο δύο διαστάσεων: Της μέγιστης διαμέτρου του όγκου (σε τομές εγκάρσιας απεικόνισης) επί την μέγιστη κάθετη σε αυτή διάμετρο. Για μη μετρήσιμες βλάβες, η εκτίμηση είναι υποκειμενική. Οι μεταβολές του μεγέθους της βλάβης συνεπεία της θεραπείας υπολογίζονται από τον παρακάτω τύπο:

Μέγεθος πριν τη θεραπεία- Μέγεθος μετά τη θεραπεία  $\times 100\%$

Σαν πλήρης ανταπόκριση (Complete Response-CR) θεωρείται η πλήρης εξαφάνιση όλης της γνωστής νόσου ενώ σαν μερική ανταπόκριση (Partial Response-PR) η μείωση  $\geq 50\%$  του συνολικού φορτίου (είτε αντικειμενικά για τις μετρήσιμες βλάβες είτε υποκειμενικά για τις μη μετρήσιμες βλάβες). Σαν επιδείνωση ή πρόοδος της νόσου (Progressive Disease-PD) ορίζεται κάθε αύξηση  $\geq 25\%$  είτε του συνολικού φορτίου, είτε μιας μεμονωμένης βλάβης, ή η εμφάνιση νέων βλαβών. Σαν σταθερή νόσος (Stable Disease-SD) ορίζονται οι περιπτώσεις που δεν εμπίπτουν στις πιο πάνω κατηγορίες. Υπάρχουν κάποια σημεία, για τα οποία το σύστημα WHO έχει δεχθεί κριτική: Δεν ορίζεται σαφώς ποια απεικονιστική μέθοδος πρέπει να χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ανταπόκρισης, ούτε ο αριθμός και το ελάχιστο μέγεθος των βλαβών-στόχων. Επίσης το όριο του 25% πέραν του οποίου η αύξηση του μεγέθους ισοδυναμεί με επιδείνωση της νόσου, θεωρείται από μερικούς χαμηλό, με αποτέλεσμα μερικές φορές να υπερεκτιμάται το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν επιδείνωση<sup>7</sup>.

2) Τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-RECIST). Με σκοπό να διορθωθούν οι ανωτέρω αδυναμίες, προτάθηκαν το 2000 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) και από τα Εθνικά Αντικαρκινικά Ινστιτούτα των Ηνωμένων Πολιτειών και του Καναδά (National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada) τα κριτήρια RECIST (έκδοση 1.0)<sup>6</sup>. Σύμφωνα με αυτά, μετρήσιμες θεωρούνται οι βλάβες εκείνες που μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια σε μία τουλάχιστον διάσταση με μεγαλύτερη διάμετρο  $\geq 20$ χιλ. με συμβατικές μεθόδους και  $\geq 10$ χιλ. σε μέτρηση με ελικοειδή CT. Μη μετρήσιμες θεωρούνται οι βλάβες με μεγαλύτερη διάμετρο  $< 20$ χιλ.



**Εικόνα 2:** Έλεγχος του αποτελέσματος ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με μαγνητική τομογραφία (εγκάρσιες τομές, T1 ακολουθία, με καταστολή του λίπους και μετά ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου). Προεπεμβατικά (A), ο όγκος (βέλη) παρουσιάζει έντονη αρτηριακή ενίσχυση σχεδόν σε όλη την έκτασή του. Η μέγιστη εγκάρσια διάμετρος του όγκου σχεδόν συμπίπτει με τη μέγιστη διάμετρο του ενισχυόμενου τμήματος αυτού. Ένα μήνα μετά την επέμβαση (B), υπάρχει ελαφρά μείωση του συνολικού μεγέθους του όγκου (μείωση της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου κατά 15% περίπου), αλλά σαφής σμίκρυνση του ενισχυόμενου τμήματος αυτού (βέλος) με μείωση της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου του τμήματος αυτού κατά 56% περίπου. Δεν υπήρχαν άλλες βλάβες. Κατά RECIST παρατηρείται σταθερή νόσος, ενώ κατά mRECIST, μερική ανταπόκριση.

με τις συμβατικές μεθόδους και  $<10$  mm με την ελικοειδή CT καθώς και αρκετές άλλες νεοπλασματικές εκδηλώσεις, (λεπτομηνιγγική νόσος, ασκίτης, υπεζωκοτική και περικαρδιακή συλλογή, λεμφαγγειακή διασπορά των πνευμόνων κλπ.). Ο αριθμός των μετρήσιμων βλαβών στόχων δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 10 συνολικά και τις 5 ανά όργανο. Για τη μέτρηση του μεγέθους των βλαβών στόχων χρησιμοποιείται μία μόνο διάσταση και όχι το γινόμενο δύο διαστάσεων. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται η μέγιστη εγκάρσια διάμετρος των βλαβών στόχων, απλουστεύοντας έτσι τις μετρήσεις σε σχέση με το σύστημα WHO. Σύμφωνα με τα RECIST 1.0, σαν πλήρης ανταπόκριση ορίζεται η πλήρης εξαφάνιση όλων των βλαβών στόχων ενώ η μείωση κατά  $\geq 30\%$  του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων θεωρείται σαν μερική ανταπόκριση. Αντίθετα, σαν πρόοδος νόσου ορίζεται η αύξηση κατά  $\geq 20\%$  του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων των βλαβών στόχων ή η εμφάνιση μιας ή περισσότερων νέων βλαβών. Τέλος, σαν σταθερή νόσος ορίζεται είτε η μη επαρκής μείωση ( $<30\%$ ) για να υπάρχει μερική ανταπόκριση ή η μη επαρκής αύξηση ( $<20\%$ ) για να υπάρχει επιδείνωση της νόσου. Η συνολική ανταπόκριση προσδιορίζεται από τον συνδυασμό των ανταποκρίσεων στις μετρητές και μη μετρητές βλάβες. Η αντικειμενική ανταπόκριση (Objective Response-OR), προκύπτει από το άθροισμα των περιπτώσεων μερικής και πλήρους ανταπόκρισης. Το 2009 έγιναν περαιτέρω τροποποιήσεις στο σύστημα RECIST 1.0, και προέκυ-

ψε το σύστημα RECIST 1.1<sup>8</sup>. Η έκδοση αυτή προβλέπει έως 5 (αντί για 10) βλάβες-στόχους συνολικά και έως 2 (αντί για 5) βλάβες-στόχους ανά όργανο, συντομεύοντας έτσι τις μετρήσεις. Σχετικά με τους λεμφαδένες, το RECIST 1.1 θεωρεί ως παθολογικούς εκείνους με short-axis διάμετρο τα 10 χιλ., ενώ για να θεωρηθεί ένας λεμφαδένας σαν βλάβη-στόχος, πρέπει η διάμετρος αυτή να είναι τουλάχιστον 15χιλ. Επίσης, για να θεωρηθεί μια περίπτωση σαν προϊούσα νόσος κατά RECIST 1.1, θα πρέπει, επιπλέον της αύξησης κατά  $\geq 20\%$  του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων των βλαβών στόχων, να υπάρχει και αύξηση στο απόλυτο μέγεθος των βλαβών στόχων κατά 5 χιλ. τουλάχιστον. Τέλος στο RECIST 1.1 λαμβάνονται υπ' όψιν (αν υπάρχουν) και τα ευρήματα του FDG-PET, αλλά μόνο σαν συμπληρωματικά των ευρημάτων της CT ή MR.

Τα παραπάνω κριτήρια βασίζονται σε γραμμικές μετρήσεις των βλαβών στόχων, θεωρώντας, χάριν απλότητας, ότι οι βλάβες αυτές έχουν σφαιρικό σχήμα. Αυτό όμως συχνά είναι υπεραπλούστευση, καθώς αρκετοί όγκοι (κυρίως οι μεγάλοι) έχουν ακανόνιστο σχήμα, ή μπορεί να αποκτήσουν τέτοιο στην πορεία της θεραπείας<sup>9</sup>. Στις περιπτώσεις αυτές, η ογκομετρική μελέτη των βλαβών-στόχων πριν και μετά τη θεραπεία φαίνεται ότι προσφέρει πιο αντικειμενική εκτίμηση της ανταπόκρισης. Η ογκομετρική μελέτη είναι σαφώς πιο περίπλοκη από τις γραμμικές μετρήσεις, μπορεί όμως να γίνει σε εξετάσεις CT ή MR, με κατάλληλο λογισμικό και με αυτόματο ή ημιαυτό-

ματο τρόπο, μειώνοντας σημαντικά τον απαιτούμενο χρόνο και φόρτο εργασίας<sup>10</sup>. Μέχρι σήμερα πάντως η ογκομετρική μελέτη δεν έχει ενσωματωθεί σε κάποιο ευρέως αποδεκτό σύστημα ελέγχου της θεραπευτικής ανταπόκρισης.

### ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΑ ΣΕ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΗΣ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΗΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Αν και τα προαναφερθέντα κριτήρια μεγέθους εφαρμόζονται συχνά για τον έλεγχο της ανταπόκρισης μετά από επεμβατική θεραπεία ηπατικών όγκων, από πολλούς θεωρείται ότι δεν είναι τα πλέον κατάλληλα, ειδικά για την βραχυπρόθεσμη εκτίμηση της ανταπόκρισης, γιατί, ακόμη και επί επιτυχούς θεραπείας, δεν παρατηρείται άμεση μείωση του μεγέθους των βλαβών-στόχων<sup>11,12</sup>. Αυτό συχνά οφείλεται στην καθυστερημένη απορρόφηση των νεκρωτικών υλικών, η οποία είναι προαπαιτούμενο της συρρίκνωσης του όγκου<sup>13</sup>. Μετά από χημειοεμβολισμό έχει επανειλημμένως παρατηρηθεί πλήρης εξάλειψη της παθολογικής ενίσχυσης ηπατωμάτων, τα οποία παραμένουν αμετάβλητα σε μέγεθος κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά τη θεραπεία<sup>11</sup>. Από την άλλη πλευρά, μπορεί να παραμείνει υπολειμματική νεοαγγείωση σε όγκους που έχουν υποστεί μερική συρρίκνωση, ενώ ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει και για τη δράση άλλων επεμβατικών τεχνικών, όπως η θερμοκαυτηρίαση και η κρυοπηξία<sup>13-15</sup> καθώς και για μερικά αντιαγγειογενετικά φάρμακα<sup>16</sup>. Για όλες τις παραπάνω θεραπείες θεωρήθηκε απαραίτητη η εφαρμογή κριτηρίων θεραπευτικής ανταπόκρισης, στα οποία λαμβάνεται υπόψη το ποσοστό νέκρωσης μιας βλάβης και όχι η μείωση του μεγέθους της<sup>15</sup>. Η νέκρωση της βλάβης-στόχου απεικονίζεται σαν μείωση (ή εξάλειψη) της σκιαγραφικής ενίσχυσης αυτού σε μια δυναμική απεικονιστική μελέτη (CT, MR με το αντίστοιχο σκιαγραφικό). Η εξέταση συνήθως γίνεται 3-4 εβδομάδες μετά την επέμβαση<sup>2</sup>. Η επιτυχής εφαρμογή επεμβατικής θεραπείας συνοδεύεται από άμεση μείωση ή εξάλειψη της παθολογικής ενίσχυσης της βλάβης. Το εύρημα αυτό συσχετίζεται αρκετά ικανοποιητικά με τη νέκρωση της βλάβης, όπως αυτή διαπιστώνεται ιστολογικά.

Κριτήρια ανταπόκρισης που βασίζονται σε μεταβολές του ενισχυόμενου (βιώσιμου) τμήματος των όγκων στόχων είναι (πίνακας 1, εικόνα 1):

1) Τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη μελέτη του ήπατος (European Association for the Study of the Liver-EASL). Τα κριτήρια αυτά προτάθηκαν το 2000 και βασίζονται στη μέτρηση όχι ολόκληρου του

όγκου-στόχου, αλλά του βιώσιμου τμήματος αυτού<sup>17</sup>. Ως τέτοιο, ορίζεται το τμήμα του όγκου που παρουσιάζει σαφή αρτηριακή ενίσχυση στη δυναμική εξέταση με CT ή MR. Το μέγεθος του ενισχυόμενου (βιώσιμου) τμήματος του όγκου υπολογίζεται από το γινόμενο της μέγιστης διαμέτρου του τμήματος αυτού σε τομές εγκάρσιας απεικόνισης επί την κάθετη σε αυτή διάμετρο. Τα μη ενισχυόμενα (νεκρωτικά) τμήματα του όγκου δεν περιλαμβάνονται στις μετρήσεις. Σαν πλήρης ανταπόκριση θεωρείται η πλήρης εξαφάνιση της σκιαγραφικής ενίσχυσης όλων των βλαβών, ενώ σαν μερική ανταπόκριση η μείωση  $\geq 50\%$  του συνολικού φορτίου (είτε αντικειμενικά για τις μετρητές βλάβες είτε υποκειμενικά για τις μη μετρητές βλάβες). Σαν επιδείνωση ή πρόοδος της νόσου ορίζεται η αύξηση  $\geq 25\%$  του ενισχυόμενου τμήματος μιας μεμονωμένης βλάβης, ή η εμφάνιση νέων βλαβών. Σαν σταθερή νόσος ορίζονται οι περιπτώσεις που δεν εμπíπτουν στις πιο πάνω κατηγορίες.

2) Τα τροποποιημένα κριτήρια RECIST (modified RECIST-mRECIST) τα οποία προτάθηκαν το 2008, καταρχήν για τη μελέτη της ανταπόκρισης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στην επεμβατική ή αντιαγγειογενετική θεραπεία<sup>18</sup>. Τα κριτήρια αυτά μοιάζουν με τα γνωστά κριτήρια RECIST, στο ότι βασίζονται στη μέτρηση μιας μόνο διάστασης των βλαβών στόχων. Σε αντίθεση όμως με τα RECIST, στα mRECIST υπολογίζεται η μέγιστη διάμετρος μόνο του βιώσιμου (ενισχυόμενου) τμήματος της βλάβης στόχου. Ένας όγκος μπορεί να θεωρηθεί σαν βλάβη-στόχος για τα κριτήρια mRECIST, αν διαθέτει τουλάχιστον ένα σαφώς αφορισμένο τμήμα, με διάμετρο  $\geq 1$ εκ., το οποίο παρουσιάζει αρτηριακή ενίσχυση στη δυναμική μελέτη με CT ή MR. Βλάβες με ασαφή όρια ή άτυπη σκιαγραφική ενίσχυση δεν προσφέρονται για μετρήσεις με το σύστημα mRECIST. Σύμφωνα με τα κριτήρια mRECIST, σαν πλήρης ανταπόκριση ορίζεται η πλήρης εξαφάνιση της σκιαγραφικής ενίσχυσης όλων των βλαβών στόχων. Η μείωση κατά  $\geq 30\%$  του αθροίσματος των μεγίστων διαμέτρων των βλαβών στόχων ορίζεται σαν μερική ανταπόκριση. Η σύγκριση γίνεται με την αντίστοιχη μέτρηση πριν από τη θεραπεία. Σαν πρόοδος νόσου ορίζεται η αύξηση κατά  $\geq 20\%$  του αθροίσματος των μεγίστων διαμέτρων των βλαβών στόχων ή η εμφάνιση μιας ή περισσότερων νέων βλαβών. Τέλος, σαν σταθερή νόσος ορίζεται είτε η μη επαρκής μείωση ( $< 30\%$ ) για να υπάρχει μερική ανταπόκριση ή η μη επαρκής αύξηση ( $< 20\%$ ) για να υπάρχει επιδείνωση της νόσου.

Τα κριτήρια mRECIST και EASL είναι καταλληλότερα από τα κριτήρια μεγέθους για την εκτίμηση της α-



**Εικόνα 3:** Έλεγχος του αποτελέσματος ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με μαγνητική τομογραφία (εγκάρσιες τομές, T1 ακολουθία, με καταστολή του λίπους και μετά ενδοφλέβια χορήγηση γαδολίνιου). Προεπεμβατικά (Α), ο όγκος παρουσιάζει έντονη αρτηριακή ενίσχυση. Στον έλεγχο 4 εβδομάδες μετά από επιτυχή χημειοεμβολισμό (Β), παρατηρείται πλήρης εξάλειψη της ενίσχυσης της βλάβης, με ελαφρά μείωση του μεγέθους της, της τάξης του 10%, όσον αφορά στη μέγιστη εγκάρσια διάμετρο (σταθερή νόσος κατά RECIST, πλήρης ανταπόκριση κατά mRECIST). Η λεπτή περιφερική ενίσχυση (βέλος) είναι αντιδραστικής αιτιολογίας. Πέντε μήνες μετά την επέμβαση (Γ), εξακολουθεί να διατηρείται πλήρης εξάλειψη της παθολογικής ενίσχυσης (και εξαφάνιση της προαναφερθείσας αντιδραστικής ενίσχυσης), καθώς και συρρίκνωση της βλάβης, με μείωση στη μέγιστη εγκάρσια διάμετρο 38% περίπου (μερική ανταπόκριση κατά RECIST, πλήρης ανταπόκριση κατά mRECIST). Δεν παρατηρήθηκαν νέες βλάβες.

νταπόκρισης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στον χημειοεμβολισμό και γενικότερα στην τοπική-περιοχική θεραπεία. Τα κριτήρια mRECIST και EASL μπορούν να διαγνώσουν την ανταπόκριση αρκετά πρώιμα (λίγες εβδομάδες μετά τη θεραπεία), εντοπίζοντας τις μεταβολές στη σκιαγραφική ενίσχυση των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων, ενώ η συρρίκνωση των ίδιων όγκων συνήθως απαιτεί περισσότερο χρόνο, ή είναι λιγότερο εντυπωσιακή (Εικόνες 2,3). Επίσης, σε κλινικές μελέτες, τα κριτήρια mRECIST και EASL παρουσιάζουν καλύτερη συσχέτιση με τη συνολική επιβίωση των ασθενών και με τον χρόνο για την εξέλιξη της νόσου, σε σύγκριση με τα κριτήρια μεγέθους<sup>19,20</sup>.

Σε όγκους που παρουσιάζουν πολλαπλές, ακανόνιστου σχήματος ενισχυόμενες περιοχές μπορεί να είναι δύσκολο να εκτιμηθεί αντικειμενικά η έκταση του βιώσιμου νεοπλασματικού ιστού μέσω μίας ή δύο γραμμικών μετρήσεων. Για τις περιπτώσεις αυτές έχουν εφαρμοστεί ογκομετρικές τεχνικές, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται και εκτιμώνται σε 3 διαστάσεις όλα τα βιώσιμα τμήματα του όγκου-στόχου και όχι η μέγιστη διάμετρος αυτών. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η σχετική τεχνολογία είναι διαθέσιμη, αλλά ακόμη δεν εφαρμόζεται ευρέως ή σε μεγάλες μελέτες<sup>7</sup>.

Η εφαρμογή των κριτηρίων mRECIST και EASL είναι επίσης προβληματική σε υποαγγειούμενους όγκους (π.χ μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, χολαγγειοκαρκίνωμα) στους οποίους είναι δύσκολο να αναγνωριστούν και να μετρηθούν σαφώς αφορισόμενες, ενισχυόμενες περιοχές. Στις περιπτώσεις αυτές εξακολουθούν να εφαρμόζονται τα κριτήρια μεγέθους και κυρίως τα RECIST. Από την άλλη πλευρά, τα κριτήρια ενίσχυσης πιθανώς να έχουν θέση στην

εκτίμηση της ανταπόκρισης υπεραγγειούμενων ηπατικών μεταστάσεων, όπως συχνά είναι οι προερχόμενες από νευροενδοκρινείς όγκους<sup>21</sup>.

## ΆΛΛΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Παρακάτω περιγράφονται εν συντομία, μερικές ακόμη μέθοδοι εκτίμησης της ανταπόκρισης στην επεμβατική θεραπεία, οι οποίες έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία σε αρκετές μελέτες, στην κλινική πράξη, ή αναμένεται να παίξουν σημαντικό ρόλο στο μέλλον.

1) Κατανομή της λιπιδόλης εντός των βλαβών στόχων μετά από χημειοεμβολισμό. Στον συμβατικό χημειοεμβολισμό ηπατικών όγκων, χρησιμοποιείται η ακτινοσκιερή λιπιδόλη (lipiodol), ως φορέας του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου και ως εμβολικό μέσο<sup>22</sup>. Η λιπιδόλη καθιλώνεται εκλεκτικά εντός του όγκου και ανιχνεύεται εύκολα στην CT. Ο βαθμός της «κατάληψης» του όγκου από την ουσία αυτή στις απλές (χωρίς σκιαγραφικό) τομές της CT έχει χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης ανταπόκρισης. Η εναπόθεση λιπιδόλης σε όλη την έκταση του όγκου έχει συσχετισθεί με πλήρη νέκρωση, ενώ τμήματα του όγκου που διατηρούν πυκνότητα μαλακών μορίων και δεν είναι σκιαγραφημένα με λιπιδόλη είναι πιθανότατα βιώσιμα υπολείμματα<sup>23,24</sup>. Θεωρείται πάντως, ότι το κριτήριο αυτό δεν μπορεί να αντικαταστήσει τον δυναμικό έλεγχο με ε.φ σκιαγραφικό. Σημειωτέον ότι η συσσώρευση της λιπιδόλης στις εμβολισθείσες βλάβες, τις καθιστά έντονα υπέρπυκνες και συχνά δυσκολεύει την ανίχνευση υπολειμματικής σκιαγραφικής ενίσχυσης στη δυναμική μελέτη με CT, οπότε απαιτείται συμπληρωματικός έλεγχος με MR<sup>25</sup>, ή υπερηχογραφία με σκιαγραφικό<sup>26</sup>.

2) Ποσοτική-παραμετρική μελέτη της αιμάτωσης

των όγκων-στόχων (Perfusion imaging, Parametric imaging). Με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού και σταθερού πρωτοκόλλου ε.φ χορήγησης σκιαγραφικού, μπορεί να μελετηθεί ποσοτικά η ενίσχυση σε μια επιλεγμένη τομή του όγκου-στόχου και να καταγραφούν οι μεταβολές της συναρτήσεως του χρόνου. Από την καμπύλη που προκύπτει (time-intensity curve, TIC), εξάγονται διάφορες παράμετροι που αφορούν στην αιματική παροχή του όγκου (μέγιστη ενίσχυση, χρόνος για να επιτευχθεί η μέγιστη ενίσχυση, περιοχική αιματική ροή, περιοχικός όγκος αίματος, κλπ)<sup>27-29</sup>. Τέτοιες τεχνικές έχουν εφαρμοστεί τόσο στον δυναμικό έλεγχο με CT<sup>27</sup>, όσο και με MR<sup>28</sup> και CEUS<sup>29</sup> και έχουν καταγραφεί σημαντικές μεταβολές ορισμένων παραμέτρων ροής μετά από επιτυχή θεραπεία. Απαιτούνται όμως άριστοι, σταθεροί και 100% αναπαραγώγιμοι συνθήκες απεικόνισης προ- και μετεπεμβατικά και αυτό δεν είναι πάντα εφικτό στην καθημερινή κλινική πράξη.

3) Μαγνητική τομογραφία διάχυσης (MR diffusion imaging). Απεικονίζεται η διάχυση των μορίων του ύδατος εντός των ηπατικών όγκων και οι σχετικές μεταβολές μετά από επεμβατική θεραπεία. Τα αποτελέσματα μπορούν να εκφραστούν ποσοτικά μέσω του συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient, ADC). Παράγοντες που επηρεάζουν την τιμή του ADC ενός ιστού είναι το περιεχόμενό του σε ύδωρ, η κατανομή του ύδατος, η κυτταροβρίθεια του ιστού και η ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών. Η νέκρωση του όγκου χαρακτηρίζεται από μείωση της κυτταροβρίθειάς του, αύξηση της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών και ελεύθερη κίνηση των μορίων του ύδατος, προκαλώντας υψηλή τιμή του ADC. Αντίθετα, βιώσιμα υπολείμματα του όγκου διατηρούν αρκετή κυτταροβρίθεια και άθικτες κυτταρικές μεμβράνες με συνοδό περιορισμό της διάχυσης και χαμηλή τιμή του ADC. Οι ακολουθίες διάχυσης μπορεί να ανιχνεύσουν ανταπόκριση των ηπατικών όγκων στην άμεση μετεπεμβατική περίοδο, πολύ ενωρίτερα από τη συρρίκνωσή τους και χωρίς να απαιτείται σκιαγραφικό<sup>30</sup>. Ακόμη, τα αποτελέσματα μπορούν να εκφραστούν ποσοτικά (με το ADC). Προς το παρόν όμως, αυτή η τεχνική MR δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη δυναμική μελέτη με γαδολίνιο<sup>31</sup>.

4) Κριτήρια Choi. Σύμφωνα με αυτά, για τη διάγνωση της μερικής ανταπόκρισης λαμβάνεται υπόψη η μείωση του μεγέθους του όγκου ( $\geq 10\%$ ), ή η μείωση της πυκνότητάς του ( $\geq 15\%$ -σε Hounsfield Units) στην πυλαία φάση της CT. Αρχικά τα κριτήρια αυτά προτάθηκαν για τον έλεγχο στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού (gastrointestinal stromal cell tumors-GISTs) μετά από αντιαγγειογενετική θεραπεία<sup>32</sup>. Είναι

πιθανό όμως να έχουν αξία και στο πλαίσιο του ελέγχου ηπατικών GIST ή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος μετά από ενδαρτηριακή επεμβατική θεραπεία<sup>33</sup>.

5) PET-CT. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί για πρώιμη μετεπεμβατική εκτίμηση ηπατικών όγκων μετά θερμοκαυτηρίαση, με αξιόλογα αποτελέσματα, αναφορικά με τη διάκριση υπολειμματικού νεοπλασματος από την αντιδραστική υπεραιμία που οφείλεται στη θεραπεία. Έχει επίσης εφαρμοστεί για την αξιολόγηση του αποτελέσματος του ραδιοεμβολισμού επί ηπατικών μεταστάσεων, και έχει διαπιστωθεί υπεροχή της PET-CT έναντι της CT ή MR σε όγκους στους οποίους δεν είναι εύκολο να εφαρμοστούν τα συνήθη κριτήρια ανταπόκρισης<sup>34</sup>.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα κριτήρια μεγέθους ήταν τα πρώτα που χρησιμοποιήθηκαν στον έλεγχο της ανταπόκρισης ηπατικών όγκων μετά από επεμβατική θεραπεία, και συνεχίζουν ακόμη να εφαρμόζονται (κυρίως ως RECIST) σε αρκετές σύγχρονες μελέτες. Την τελευταία δεκαετία παρατηρήθηκε προοδευτικά αυξανόμενη εφαρμογή των κριτηρίων ενίσχυσης (EASL και αργότερα mRECIST). Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι για τον μετεπεμβατικό έλεγχο του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, τα κριτήρια ενίσχυσης έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία και μπορούν να διαγνώσουν ενωρίτερα και με μεγαλύτερη ευαισθησία την ανταπόκριση σε σχέση με τα κριτήρια μεγέθους. Επειδή πάντως και τα κριτήρια ενίσχυσης δεν είναι απαλλαγμένα από αδυναμίες, αναμένονται με ενδιαφέρον εξελίξεις και νεότερες προσεγγίσεις, οι οποίες θα εξασφαλίσουν ακριβέστερες και αντικειμενικότερες μετρήσεις και θα αυξήσουν τις γνώσεις για τις αλλαγές που επιφέρει η επεμβατική θεραπεία σε βιοχημικό και μοριακό επίπεδο και στον μεταβολισμό των όγκων-στόχων.

## ABSTRACT

Moschouris H, Papadatou A **Imaging criteria for the evaluation of response of malignant liver tumors after locoregional interventional treatment**

Reliable and objective evaluation of the response of malignant liver tumors treated by locoregional interventional treatment is important, both from a clinical and from a scientific perspective. This evaluation is based on imaging with computed tomography or with

magnetic resonance in combination with a system of response criteria. World Health Organization (WHO) criteria and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) are based on changes in the size of the entire target tumors. On the contrary, European Association for the Study of the Liver (EASL) criteria and modified RECIST (mRECIST) criteria are based only on the size of the viable (i.e enhancing on dynamic imaging with computed tomography or with magnetic resonance) component of the target tumors. At least for the post-interventional evaluation of hepatocellular carcinoma, enhancement-based criteria appear to be more appropriate than size-based criteria. In the future, techniques of three-dimensional imaging, and modalities which depict the hemodynamic behavior, the molecular structure and the metabolism of target tumors, might gain wider acceptance and might complement or replace the current approaches.

**Keywords:** liver tumors, hepatocellular carcinoma, locoregional treatment, interventional treatment, response

Radiology department, General Hospital "Tzanio", Piraeus, Greece

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schima W, Ba-Ssalamah A, Kurtaran A, et al. Post-treatment imaging of liver tumours. *Cancer Imaging*. 2007;7A:28-36.
- Gervais DA, Kalva S, Thabet A. Percutaneous image-guided therapy of intra-abdominal malignancy: imaging evaluation of treatment response. *Abdom Imaging*. 2009;34:593-609.
- Crocetti L, Della Pina C, Cioni D, Lencioni R. Peri-intraprocedural imaging: US, CT, and MRI. *Abdom Imaging*. 2011;36:648-660.
- Llovet JM1, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698-711.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.
- Yaghmai V, Miller FH, Rezaei P, Benson AB 3rd, Salem R. Response to treatment series: part 2, tumor response assessment—using new and conventional criteria. *AJR* 2011;197:18-27.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
- Husband JE, Schwartz LH, Spencer J, et al. International Cancer Imaging Society. Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer*. 2004;90:2256-60.
- Keil S, Plumhans C, Behrendt FF, et al. Semi-automated quantification of hepatic lesions in a phantom. *Invest Radiol*. 2009;44:82-88.
- Ebied OM, Federle MP, Carr BI, et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2003; 97:1042-1050.
- Ikeya S, Takayasu K, Muramatsu Y, et al. Evaluation of the efficacy of oil chemoembolization for hepatocellular carcinoma by computed tomography: a proposal for altering the criteria to indicate the efficacy. *Jpn J Cancer Clin* 1990; 36:985-992
- Takayasu K, Arai S, Matsuo N, et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *AJR* 2000; 175:699-704.
- De Santis M, Torricelli P, Cristani A, et al. MRI of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter chemoembolization. *J Comput Assist Tomogr*. 1993; 17:901-908.
- Fomer A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009; 115:616-623
- De Giorgi U, Aliberti C, Benea G, Conti M, Marangolo M. Effect of angiosonography to monitor response during imatinib treatment in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2005; 11:6171-6176.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001; 35:421-430.
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30:52-60.
- Kim CJ1, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI, Kim MJ. Radiologic response to transcatheter hepatic arterial chemoembolization and clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2014;34:305-312.
- Jung ES1, Kim JH, Yoon EL, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol*. 2013;58:1181-1187.
- Shaheen M1, Hassanain M, Aljiffry M, et al. Predictors of response to radio-embolization (TheraSphere®) treatment of neuroendocrine liver metastasis. *HPB (Oxford)*. 2012;14:60-66.
- Shin SW. The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol*. 2009;10:425-34.
- Choi BI, Kim HC, Han JK, et al. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. *Radiology*. 1992; 182:709-713.
- Takayasu K, Arai S, Matsuo N, et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175: 699-704.
- Kamel IR, Bluemke DA. Magnetic resonance imaging of the liver: assessing response to treatment. *Top Magn Reson Imaging*. 2002;13: 191-200.
- Moschouris H, Malagari K, Papadaki MG, et al. Short-term evaluation of liver tumors after transarterial chemoembolization: limitations and feasibility of contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2011;36:718-728.
- Ippolito D, Bonaffini PA, Ratti L, et al. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: Dynamic perfusion-CT in the assessment of residual tumor. *World J Gastroenterol*. 2010 ;16:5993-6000.
- Zhao JG1, Feng GS, Kong XQ, Li X, Li MH, Cheng YS. Assessment of hepatocellular carcinoma vascularity before and after transcatheter arterial chemoembolization by using first pass perfusion weighted MR imaging. *World J Gastroenterol*. 2004;10:1152-1156.
- Moschouris H, Malagari K, Marinis A, et al. Hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization: Evaluation with parametric contrast-enhanced ultrasonography. *World J Radiol*. 2012;4:379-386.
- Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, et al. Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Serial Early Vascular and Cellular Changes after Transarterial Chemoembolization as Detected with MR Imaging. *Radiology* 2009;250:466-473
- Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, et al. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:1044-1052.
- Choi H, Chamsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, Macapinlac HA, Podoloff DA. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1619-1628.
- Weng Z, Ertle J, Zheng S, et al. Choi criteria are superior in evaluating tumor response in patients treated with transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2013;6:1707-1712.
- Dierckx R, Maes A, Peeters M, et al. FDG PET for monitoring response to local and locoregional therapy in HCC and liver metastases. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 ;53:336-342.