Radyoembolizasyon Tedavisinde Yanıt Değerlendirme: Tuzaklar ve Standardizasyon

Assessment of Radioembolization Treatment Response: Standardization, Tips & Tricks

Abdullah Yakupoğlu

T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Güncel ve gelişmekte olan radyoembolizasyon tedavisi yanıt değerlendirmesinde değişik kılavuzlar kullanılmaktadır. Ancak radyoembolizasyon tedavisi yapılan hastaların belirgin bir heterojenite göstermesi ve özellikle 5 cm'den büyük veya infiltran özellikte tümörlerin yanıt değerlendirmesi oldukça zor olmaktadır. Ayrıca erken dönemde tedavi edilen bölgedeki radyasyon etkileri göz önüne alındığında rezidü/nüks tümöral doku tanınmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Multidisipliner bir yaklaşımla hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki kliniği, kan tetkikleri, tümör belirteçleri, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi (PET)/BT, PET/MR gibi görüntülemeleri ile birlikte değerlendirilmesi yanıtın doğrulanmasında katkı sağladığı bir gerçektir. Bu derlemenin amacı karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinin radyoembolizasyon tedavi sonrasındaki yanıt değerlendirmesindeki kişisel tecrübelerimizi mevcut literatür ışığında tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Radyoembolizasyon, lokorejyonel tedavi, yanıt değerlendirme, görüntüleme

Abstract

Different guidelines are used to assess the response to contemporary radioembolization treatment. Nonetheless, striking heterogeneity of patients and especially tumors larger than 5 cm or infiltrative in nature may pose tremendous problems. Moreover, radiation effects on imaging in early stages complicate confirmation of local recurrences/residual tumor. Therefore, multidisciplinary approach that will take into account the patient's pre-/post-treatment radiological and laboratory data is indispensable. In this review, our personal experience on evaluation of radioembolization treatment response is discussed in the light of data based on literature.

Keywords: Radioembolization, locoregional therapies, response evaluation, imaging

Giriş

Hepatosellüler karsinoma (HCC) karaciğerin en sık görülen primer kanseri olup dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü sebebidir (1). HCC yıllık bir buçuk milyonun üstünde ölümden sorumlu olup bu sayı gittikçe artmaktadır (2). Karaciğer transplantasyonu ve

rezeksiyonu küratif tedavi olmakla birlikte çoğu hasta tanı anında ileri evrededir (3). Transplantasyona uygun olan ve transplantasyon listesine alınan hastaların %25'ine kadar olan bir bölümünde tümör progresyonu dahil değişik nedenler ile transplantasyon yapılamadığı bilinen bir gerçektir (4). Cerrahi rezeksiyon küratif bir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Abdullah Yakupoğlu, T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: abduallah.yakupoglu@florence.com.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5840-687X

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

tedavi olmakla birlikte eşlik eden karaciğer hastalığı ve komorbiditeler nedeni ile ancak seçilmiş az sayıda hastada uygulanabilmektedir. Ayrıca cerrahi sonrası iki yıllık takiplerde %50 rekürans bildirilmektedir (5). Sorafenib tedavisinin ileri evre HCC hastalarında sağkalımda fayda sağladığı gösterilmiştir (6,7). Lokorejyonel tedaviler (LRT) tümöral dokuya termal, kimyasal, radyoaktif toksik doz ile tedavi sağlamakta ve normal dokuda minimal toksisiteye yol açmaktadır. HCC tedavisinde radyoembolizasyonun palyatif tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (8,9,10,11,12).

İntrahepatik kolanjiokarsinom (ICC) intrahepatik biliyer traktüs epitelyal hücrelerinden kaynaklanan, primer karaciğer tümörlerinin %10'unu oluşturan 1-2/100.000 insidansı olan karaciğerde ikinci sıklıkta görülen kanserdir. Asya ülkelerinde daha sıklıkla görülmek ile birlikte batı dünyasında son iki dekatta insidansı artış göstermektedir (13,14). ICC'de cerrahinin (marjinal negatif rezeksiyon) en iyi tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir. Ancak tanı anında hastaların büyük bir bölümü lokal ileri evre olup, santral lokalizasyondaki cerrahi uygunsuzluk ve metastatik yayılım nedeni ile cerrahi yapılamamaktadır. İleri evre ICC'de ABC-02 çalışma sonuçlarından sonra sisplatin ve gemcitabine ikili kemoterapi seçeneği standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (faz 3 çalışma sisplatin-gemcitabine kombinasyonu gemcitabine monoterapisine üstünlük göstermiştir) (15,16,17). Cerrahiye uygun olmayan lokal ileri evre ICC hastalarında radyoembolizasyon tedavisinin lokal kontrol sağlama açısından fayda gösterdiği bilinmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar radyoembolizasyon ile eş zamanlı yapılacak sistemik tedavinin avantaj sağladığını göstermiştir (18,19).

Kolorektal kanser (CRC) sıklıkla karaciğere metastaz yapmaktadır ve karaciğer metastazları majör ölüm nedenini oluşturmaktadır (20). Metastatik CRC tedavisinde folinic acid-5-fluororacil-oxaliplatin ve folinic acid- 5-fluororacil-irinotecan (FOLFIRI) kemoterapi seçenekleri mevcuttur. Fluorouracil bazlı kemoterapiye vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörü-bevacizumab eklenmesinin sağkalımı arttırdığı bilinmektedir (21). KRAS mutasyonu olmayan CRC hastalarında FOLFIRI bazlı kemoterapiye epidermal büyüme faktör inhibitörü-cetuximab eklenmesinin sağkalımı arttırdığı bilinmektedir (22). Metastatik CRC hastalarının küçük bir bölümü (%10-%20) cerrahi rezeksiyona uygundur (23). Karaciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu uzun dönemde (>10 yıl) hastaların %16'sında kür sağlamaktadır (24). Cerrahiye uygun olmayan ve özellikle kemoterapi sonrasında progresyon

saptanmış karaciğerle sınırlı veya karaciğer dominanslı metastatik CRC hastalarında radyoembolizasyon tedavisinin lokal hastalık kontrolünde iyi bir seçenek olduğu bilinmektedir (25).

Cerrahiye uygun olmayan nöroendokrin tümör, meme, akciğer, mide, pankreas, gastrointestinal stromal tümör, tiroid, malign melanom gibi metastatik karaciğer (sadece karaciğer veya karaciğer dominanslı hastalık) hastalarında radyoembolizasyon tedavisinin umut verici yanıtları olduğu çalışmalardan bilinmektedir (26).

Radyoembolizasyon uygulanmış hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde değişik kılavuzlar kullanılmaktadır. Fonksiyonel görüntülemelerde morfolojik metodoloji olarak solid tümörlerde tedavi yanıt değerlendirilmesi kriteri RECIST halen HCC tedavi yanıt değerlendirme standardı olarak kullanılmaktadır (27,28). Dünya Sağlık Örgütü kılavuzu ve RECIST tümör nekroz alanını dikkate almadan boyut ölçümüne göre yanıt değerlendirmesini tavsiye etmektedir (29,30). Tedaviden 5-6 ay sonrasında tümör çevresindeki parankimin normal rejenerasyonu ile birlikte boyutsal yanıt görülmektedir (31,32). Yanıt değerlendirmedeki limitasyonlardan dolayı RECIST ve the European Association of the Study of the Liver (EASL) kılavuzu olmak üzere iki yeni klasifikasyon geliştirilmiştir (28,29,30,33,34). Özellikle HCC hastalarında, EASL kılavuzu sadece kontrastlanan tümör dokusunun ölçümünü tavsiye etmektedir (35,36). EASL tedavi yanıt değerlendirmesi ise erken dönem nekroz için belirteçtir (31,32).

Bu derlemenin amacı karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinin radyoembolizasyon tedavi sonrasındaki yanıt değerlendirmesini mevcut literatür ışığında tartışmaktır.

Radyoembolizasyon Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirme

Radyoembolizasyon tedavisi yapılmış hastalarda kontrastlı multifazik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yanıt değerlendirmede en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Yapılan çalışmalarda kontrastlı ultrasonografik inceleme (US) özellikle lokorejyonel tedavi uygulanmış karaciğer tümörlerinde duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir takip yöntemi olarak bildirilmektedir (37). BT ve MR kullanımı merkezlere göre değişiklik göstermekle birlikte BT görüntülemenin hasta kooperasyonunun sınırlı olduğu olgularda ve asit varlığında avantaj sağladığı bilinmektedir (38).

Optimal BT görüntüleme multidedektör BT cihazlarında kontrastsız, arteriyel kontrastlı, portal faz kontrastlı ve venöz faz kontrastlı multifazik çekimler yapılarak gerçekleştirilmektedir. Bu sayede karaciğerdeki primer ve sekonder tümörlerin tanınal değerlendirilmesindeki doğruluk oranı artmaktadır.

MRG görüntülemesinde multifazik kontrastlı görüntüler alındığında primer ve sekonder karaciğer tümörlerinin tanınmasında sensivite BT'ye göre artmakla birlikte spesifite %100'e yaklaşmaktadır (39).

Böbrek yetmezliği ve kreatinin değerlerinde yükseklik olan hastalarda BT ve MRG görüntülemelerinde kontrast kullanımına dikkat edilmelidir. Bu hastalarda kontrast kullanımında bir kontraendikasyon durumu var ise MRG görüntülemesinde standart olarak kullanılan T1 in- and opposed- faz sekansları, T2 ve yağ baskılamalı T2 sekanslarının ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme DWI sekanslarının tanıda BT'ye göre avantaj sağlayacağı unutulmamalıdır (40,41).

Radyoembolizasyon Sonrası Görüntüleme

İntraarteriyel uygulanan Y-90 mikrokürelerin dağılımı gösterdiği alanda radyasyon etkisine bağlı olarak oluşan enflamasyon kontrol görüntülemelerinde kontrastlanma veya metabolizma artışına (radyasyon efekti) yol açmaktadır (42,43). Radyoembolizasyon tedavi sonrasında etki alanında gelişen parankimal değişiklikler rezidü/nüks tümör tanımlamasında ciddi değerlendirme zorluklarına yol açmaktadır. Radyoembolizasyon tedavisini takip eden ilk 90 gün içerisinde elde olunan arteriyel faz görüntülemesinde tedavi uygulanmış alanlarda yamasal tarzda kontrastlanmalar sıklıkla izlenemebilmekte ve bu durum rezidüel hastalığın tanımlanmasında zorluklara sebep olmaktadır (44,45).

Radyoembolizasyon tedavisinde 90 gün ve sonrasında alınan görüntülerde tedavi edilen alandaki evolüsyona bağlı olarak arteriyel faz görüntülemesinde yamasal tarzda kontrastlanmalar belirgin bir şekilde azalmakta olup, rezidüel tümörün tanınal değeri artmaktadır.

Radyoembolizasyon tedavisi uygulanan hastalarda kontrol görüntüleme zamanlaması diğer LRT (ablativ tedaviler, TAKE ve diğer) ile karşılaştırıldığında uygulayıcılar açısından değişiklik göstermektedir. Diğer LRT tedavi sonrasında kontrol görüntülemeler genellikle 1 ay içerisinde yapılmakla birlikte radyoembolizasyon uygulanan hastalarda bu süre 1-3 ay olarak değişmektedir.

Yapılan değişik çalışmalarda radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastalarda MRG görüntüleme

içerisinde DWI ve perfüzyon görüntülerinin tedaviden 1 ay sonraki erken kontrollerde tümör yanıtı için belirteç olabileceği bildirilmektedir (46,47,48,49,50).

Radyoembolizasyon Tedavisi Uygulanan Hastalarda Kliniğimizdeki Yaklaşım

Kliniğimizde 450'den fazla sayıda hastaya radyoembolizasyon tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tamamının tedavi öncesinde önce radyoembolizasyon ekibi (girişimsel radyoloji ve nükleer tıp) tarafından muayenesi, güncel kan tetkikleri, tümör belirteçleri ve güncel görüntülemeleri ile değerlendirmesi yapılmaktadır. Uygun bulunan tüm hastalar hastanemizin multidisipliner onkoloji konseyinde tartışılmaktadır.

Radyoembolizasyon tedavisine aday olan hastaların değerlendirme sürecinde tüm hastalara dijital substraksiyon (DS) anjiyografi, Cone-Beam BT görüntüleme ve Tc-99m MAA enjeksiyonu sonrası SPECT görüntüleme yapılmaktadır. Bu sayede tedavi edilecek karaciğer selektif/süperselektif/segmenter tedavi seçenekleri daha doğru belirlemeye çalışılmaktadır. Ayrıca hastaların primer veya sekonder karaciğer tümörüne bağlı tedavi öncesindeki yapılmış olan tanınal görüntülemeleri (BT, MRG, PET/BT, PET/MR vb gibi) ile elde olunan Cone-Beam BT görüntüleri arasında interval değişiklikler ve tümör odaklarının doğrulaması sağlanmaktadır. Güncel pratiğimizde görüntüleme yöntemlerinde tanımlanamayan milimetrik tümörlerin bu sayede tedavi öncesinde tespiti yapılmakta ve daha doğru tedavi planlanmasına olanak sağlamaktadır.

Kliniğimizde tedavi sonrasında takip protokolümüzde 2 haftada bir kan tetkiklerinin çalışılması ve 2. ayda tedavi ettiğimiz hastanın tümör özelliğine göre görüntülemenin yapılması standarttır. Bu arada hastanın performans durumu görüntüleme seçeneğini değiştirebilmektedir. Örneğin; performansı kötü olan bir hastada MRG görüntüleme yerine BT görüntülemesi tercihimiz olmaktadır.

Yapılan kontrol tetkiklerinde komplikasyon gelişmeyen hastalarda tedavi yanıt değerlendirme amacıyla 4. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve takip eden süreçte 6 ayda bir kontrolü yapmaktayız.

Kliniğimizdeki tecrübeye göre özellikle 5 cm'den büyük tümörlerde, portal ven ile majör vasküler yapılarda tümör varlığı ile infiltratif tümörlerin yanıt değerlendirilmesi oldukça karmaşık ve zor olmaktadır. Bu nedenle hastalarımızın değerlendirmesinde sahip olduğumuz özel arşivleme sistemi kullanılarak tedavi

öncesi görüntüler, kan tetkikleri, hastada işlem esnasında elde olunan DS anjiyografik görüntüler/Cone-Beam BT görüntüleri, tedavi sonrasında elde olunan kan tetkikleri ve kontrol görüntülemeler (BT, MRG, PET/BT, PET/MR ve gibi) karşılaştırılmalı olarak multidisipliner bir yaklaşımla girişimsel radyoloji uzmanı ve nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım ile hastalara ait morfolojik ve fonksiyonel görüntülemeler

Resim 1A. 73 y erkek hasta. Kontrastlı BT imajda Karaciğer S 5-8'de 6x9 cm boyutlu hipervasküler HCC tümöral lezyon (a), MR diffüzyon sekansında hiperintens kısıtlaması olan lezyon (b), Portal faz kontrastlı MR sekansında wash-out özelliği gösteren tümöral lezyon (c) ve PET BT'de artmış FDG tutulumu (d) gözlenmektedir.

Resim 1B. Hastanın DSAnjiyografi esnasında elde olunan Cone Beam BT (Xper BT) görüntüleri; aksiyel planda elde olunan erken arteriyel imajlarında hipervasküler ve 13. sn venöz Cone Beam BT imajlarında wash-out özelliği gösteren S 5-8'de 6x9 cm boyutlu hipervasküler HCC tümöral lezyon (a), koronal planda elde olunan erken arteriyel imajlarında hipervasküler ve 13. sn venöz Cone Beam BT imajlarında wash-out özelliği gösteren S 5-8'de 6x9 cm boyutlu hipervasküler HCC tümöral lezyon (b) gözlenmektedir.

klirik ve labaratuvar ile birlikte değerlendirildiğinde tedavi uygulanan alandaki tümör ve sağlıklı karaciğer dokusundaki erken dönemdeki değişiklikler belirlenerek tedavi yanıtı daha doğru bir şekilde ortaya konmaktadır.

Radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastalarda multidisipliner yaklaşımla yanıt değerlendirilmesi yapılan kontrol görüntülemelerinde tümör yanıt değerlendirilmesi ile birlikte klinik değerlendirme ve görüntüleme

Resim 1C. Radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastanın yapılmış olan 18. ay kontrolünde Kontrastlı BT imajda Karaciğer S 5-8'de Karaciğer lateral konturda minimal çekinti ve lezyon alanında minimal fokal sekel değişiklik ile uyumlu hipodansite (a), MR imajlarında diffüzyon sekansında (b) ve Portal faz kontrastlı MR sekansında (c) fokal sekel değişiklik ile uyumlu sinyal değişiklikleri, PET BT'de Karaciğer parankiminde normal FDG tutulumu (d) izlenmektedir.

Resim 2A. 55 y erkek hasta. Kontrastlı MR imajlarda Karaciğer sağ lobta daha belirgin olmak üzere sağ lob ve S 4'de infiltran karakterde HCC, ana Porta, sağ ve sol Portal vende kontrast tutan tümöral tromboz (a,b,c,d,e), PET BT'de ana Portal vende ve sağ Portal vende tümöral tromboz ile uyumlu artmış FDG tutulumu (f) gözlenmektedir.

bulguları birlikte yorumlanarak karaciğer parankiminin etkilenmesi, olası hedef dışı embolizasyona sekonder değişiklikler, safra yolları ve safra kesesi etkilenmeleri, asit varlığı değerlendirmesi ve nadir de olsa gelişebilecek karaciğerdeki abse değerlendirmeleri dikkatlice yapılmalıdır.

Resim 2B. Hastanın yapılan DSA'ngiografi incelemesinde Çölyak arterden dallanan S 5-8 trunkus süperselektif enjeksiyonunda elde olunan imajda S 5-8 lokalizasyonlu hipervasküler infiltran tip HCC tümöral boyanması ile birlikte ana Portal ven, sol Portal ven ve sağ Portal ven düzeyindeki hipervasküler tümöral tromboz boyanmaları (a), varyatif olarak SMA'dan dallanan S 6-7 trunkus süperselektif enjeksiyonunda elde olunan imajda S 6-7 lokalizasyonlu infiltran tip HCC tümöral boyanması (b) izlenmektedir.

Resim 2C. Hastaya S 6-7 ve S 5-8 split doz Radyoembolizasyon uygulandıktan 2 ay sonra S 4 süperselektif Radyoembolizasyon uygulandı. 2 ay sonrasında yapılan kontrol görüntülemelerinde kontrastlı portal faz MR imajlarında Karaciğer sağ lob ve S 4 lokalizasyonlu tümöral lezyon alanlarında ile Portal ven+sağ+sol Portal ven dallarında erken dönem enflamasyona sekonder kontrast tutulumları ve heterojenite (a,b,c,d,e), PET BT'de Portal ven düzeyinde belirgin azalmış FDG tutulumu (f) gözlenmektedir.

Resim 2D. Radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastanın yapılmış olan 36. ay kontrolünde Kontrastlı MR imajlarında Karaciğer'de rezidü/nüks tümöral lezyon izlenmiyor (a,b,c), kontrastlı koronal BT imajında Portal ven proksimal bölümünün normal kalibrasyonda ve açık olduğu görülmekle birlikte distal Portal ven benign oklüzyonu izlenmektedir (d), PET BT'de Karaciğer parankiminde normal FDG tutulumu izlenmekte ve Portal ven'de FDG tutulumu görülmemektedir (e).

Resim 3A. 59 y kadın hasta. Pankreas malign neoplazmı nedeni ile sistemik tedavisi devam eden hasta. Yapılan MR incemesinde Karaciğer'de S 2-3'te 3x4.5 cm boyutlarında metastaz saptanmış, kontrastlı MR imajında Karaciğer S 2-3'te periferik kontrastlanım gösteren 3-4.5 cm boyutlu bilobe metastatik lezyon izlenmektedir (a), Dış merkezde selektif Radyoembolizasyon uygulandıktan 2 ay sonra yapılan kontrol MR incelemesinde kontrastlı MR imajında lateral ve posterior bölümünde rezidü tümör ile uyumlu değerlendirilen nodüler kontrastlanan alanlar izlendi (b), tarafımızdan S 2-3 lokalizasyonlu lezyona yönelik süperselektif Radyoembolizasyon tedavisi yapıldıktan 2 ay sonra kontrol kontrastlı MR imajında erken radyasyon efeketine bağlı lezyonun boyutsal progresyon gösterdiği ve sadece periferik kontrastlanım izlendiği görüldü (c), 6. ay kontrol kontrastlı MR imajında lezyonun belirgin boyutsal küçüldüğü ve nekrotik karakter kazandığı izlenmektedir (d).

Resim 3B. Hastanın yapılan PET BT incemesinde Karaciğer’de S 2-3’te 3x4.5 cm boyutlarında hafif hipermetabolik metastaz (a), Diş merkezde selektif Radyoembolizasyon uygulandıktan 2 ay sonra yapılan kontrol PET BT imajında lateral ve posterior bölümünde rezidü tümör ile uyumlu değerlendirilen artmış FDG tutulumu (b), tarafımızdan S 2-3 lokalizasyonlu lezyona yönelik süperselektif Radyoembolizasyon tedavisi yapıldıktan 2 ay sonra kontrol PET BT imajında erken radyasyon efektine bağlı lezyonun boyutsal progresyon ile birlikte hafif FDG tutulumu (c), 6. ay kontrol PET BT imajında lezyonun belirgin boyutsal küçüldüğü ve nekrotik karakter kazandığı ve FDG tutulumu göstermediği izlenmektedir, bulgular tam metabolik yanıt ile uyumlu değerlendirilmiştir (d).

Sonuç

Yeni ve gelişmekte olan radyoembolizasyon tedavisi yanıt değerlendirmesindeki güçlükler bu tedavi ile uğraşan tüm merkezlerde zorluğa yol açmaktadır. Özellikle tedavi edilen hastaların heterojen bir grup oluşu, hastaların azımsanmayacak bir bölümünde majör vasküler tutulum ve infiltratif yayılım varlığı da göz önüne alındığında kılavuzların ve kullanılmakta olan kriterlerin yetersiz kaldığı görülmektedir. Bu neden ile radyoembolizasyon tedavisi yapılmış olan hastaların yanıt değerlendirmesinde radyolojik görüntülerinin değerlendirmesi yanında hastanın kliniği, kan tetkikleri, PET/BT ve diğer tetkikler ile birlikte multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmeleri daha doğru bir sonuç alınmasına olanak sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:753-770.
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36:74-83.
3. Jadlowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol* 2016;22:4438-4445.

4. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis for survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873-883.
5. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:753-758.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
7. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
8. Salem R, Lawendowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
9. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004;10:449-445.
10. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-1928.
11. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
12. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
13. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009;136:1134-1144.
14. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383:2168-2179.
15. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
16. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-474.
17. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014;25:391-398.
18. Héloise B, Xavier P, Yan R, et al. Yttrium-90 glass microspheres radioembolization (RE) for biliary tract cancer: a large single-center experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;46.
19. Namal E, Yakupoglu A. Combined use of Yttrium 90 selective internal radiotherapy and chemotherapy in the treatment of patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: single centre experience. *J Imaging Interv Radiol* 2018;1:6.

20. Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;2:501-506.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
22. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019.
23. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3465-3471.
24. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-4580.
25. Edward Boas, Lisa Bodei, Sofocleous CT. Radioembolization of colorectal liver metastases: indications, technique and outcomes. *J Nucl Med* 2017;58:104-111.
26. Kennedy AS, Salem R. Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer J* 2010;16:163-175.
27. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759.
28. 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.
29. WHO. WHO Handbook for Reporting Result of Cancer Treatment. WHO offset publication; Geneva, Switzerland, WHO: 1979.
30. 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* 2009;92:205-216.
31. Riaz A, Kulik L, Lawendowski RJ, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009;49:1185-1193.
32. Riaz A, Lawendowski RJ, Kulik L, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:1143-1152.
33. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
34. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
35. 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.
36. Forner 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.
37. Kubota K, Hira N, Nishikawa T, et al. Evaluation hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. *Abdom Imaging* 2001;26:184-190.
38. Westwood M, Joore M, Grutters J, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17:1-243.
39. Romtambeigi N, Taylor AJ, Golzarian J, et al. Effect of MRI versus MDCT on milan criteria scores and liver transplantation eligibility. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:726-733.
40. Braga L, Guller U, Semelka RC. Pre-, peri-, and posttreatment imaging of liver lesions. *Radiol Clin North Am* 2005;43:915-927.
41. Limanond P, Zimmerman P, Raman SS, Kadell BM, Lu DS. Interpretation of CT and MRI after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1635-1640.
42. Yaghamai V, Besa C, Kim E, Gatlin JL, Siddiqui NA, Taouli B. Imaging assessment of hepatocellular carcinoma response to locoregional and systemic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:80-96.
43. Ibrahim SM, Nikolaidis P, Miller FH, et al. Radiologic findings following Y90 radioembolization for primary liver malignancies. *Abdom Imaging* 2009;34:566-581.
44. Singh P, Anil G. Yttrium-90 radioembolization of liver tumors: what do the images tell us? *Cancer Imaging* 2014;13:645-657.
45. Bester L, Hobbins PG, Wang SC, Salem R. Imaging characteristics following 90yttrium microsphere treatment for unresectable liver cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:111-118.
46. Schmeel FC, Simon B, Sabet A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts survival in patients with liver-predominant metastatic colorectal cancer shortly after selective internal radiation therapy. *Eur Radiol* 2017;27:966-975.

47. Vouche M, Kulik L, Atassi R, et al. Radiological-pathological analysis of WHO, RECIST, EASL, mRECIST and DWI: Imaging analysis from a prospective randomized trial of Y90±sorafenib. *Hepatology* 2013;58:1655-1666.
48. Adam SZ, Miller FH. Imaging for liver following Interventional therapy for hepatic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2015;53:1061-1076.
49. Chen X, Xiao E, Shu D, et al. Evaluating the therapeutic effect of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization by magnetic resonance perfusion imaging. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:109-113.
50. Gonzalez-Guindalini FD, Botelho MP, Harmaht CB, et al. Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging. *Radiographics* 2013;33:1781-1800.