



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA E DIAGNOSTICA IN MEDICINA  
INTERNA

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica.  
Settore Scientifico Disciplinare MED 36

## VALUTAZIONE RM E TC DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON SORAFENIB IN PAZIENTI CIRROTICI CON EPATOCARCINOMA

IL DOTTORE  
**Francesco Agnello**

IL COORDINATORE  
**Chiar.mo Prof. Piero Luigi Almasio**

IL TUTOR  
**Chiar.mo Prof. Giuseppe Brancatelli**

CICLO XXVI  
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2016

## Indice

Introduzione.....	2
Scopo del progetto di ricerca.....	4
Materiali e Metodi.....	5
Popolazione di studio.....	5
Standard di riferimento.....	5
Protocollo TC .....	6
Protocollo RM .....	7
Analisi delle immagini.....	8
Risposta secondo i criteri RECIST1.1 e mRECIST.....	8
Enhancement arterioso e portale .....	10
Analisi statistica.....	11
Risultati.....	12
Popolazione di studio.....	12
Risposta secondo i criteri RECIST1.1 e mRECIST.....	12
Enhancement arterioso e portale.....	13
Discussione.....	15
Conclusioni.....	19
Bibliografia.....	20

## **Introduzione**

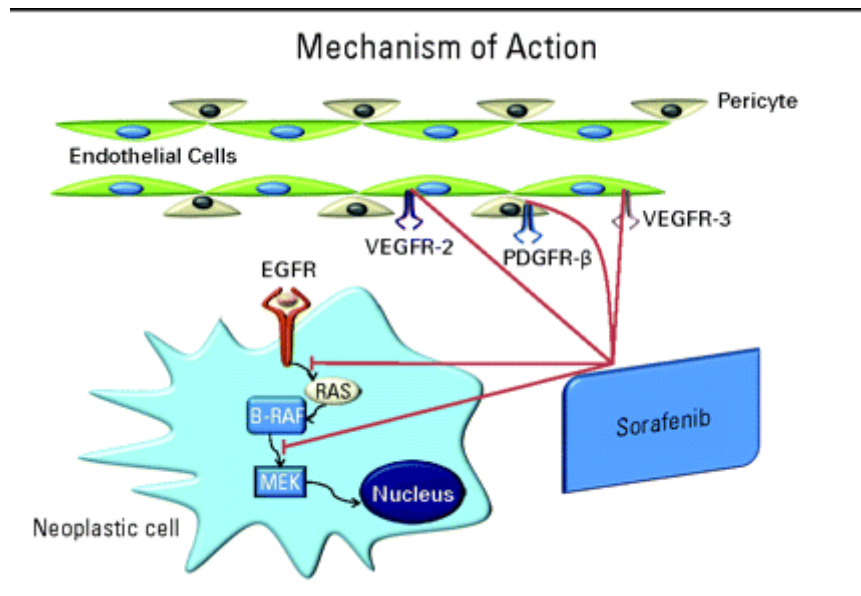
L'epatocarcinoma rappresenta la principale causa di morte tra i pazienti cirrotici [1].

Al momento della diagnosi iniziale, soltanto il 10-30% dei pazienti affetti è curabile [2].

Il Sorafenib è un farmaco anti-angiogenetico che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali e l'angiogenesi tumorale ed aumenta il tasso di apoptosi [3]. Tale farmaco agisce inibendo le serin-treonin chinasi Raf-1 e B-Raf ed il dominio tirosin-chinasi dei recettori dei fattori di crescita vascolari endoteliali (VEGFRs) 1, 2 e 3 [3]. Diversi studi hanno dimostrato che il Sorafenib migliora la sopravvivenza nei pazienti con epatocarcinoma in stadio avanzato [3, 4].

L'introduzione di questa nuova terapia ha portato alla ricerca di nuovi biomarcatori radiologici in grado di misurare e prevedere la risposta del tumore al trattamento [3,5-11].

I tradizionali criteri RECIST sono tipicamente utilizzati per valutare la risposta alla terapia citotossica. Tuttavia, tali criteri possono non riflettere adeguatamente la risposta al trattamento con Sorafenib poiché le variazioni nella vascolarizzazione e la necrosi possono avvenire senza significative variazioni nelle dimensioni dell'epatocarcinoma [6,8,11-15]. Sono pertanto stati sviluppati i criteri modified RECIST (mRECIST) che differiscono dai tradizionali criteri RECIST per il fatto che non viene misurata tutta la lesione ma solo la porzione dotata di enhancement in fase arteriosa [9,12,16,17].



*Figura 1. Meccanismo d'azione del Sorafenib(Williamson, JCO 2010*

### ***Scopo del progetto di ricerca***

Scopo del progetto di ricerca è stato confrontare la risposta del tumore secondo i criteri RECIST1.1 e mRECIST e descrivere le variazioni dell'enhancement dell'epatocarcinoma prima e dopo il trattamento con Sorafenib.

## **Materiali e metodi**

### *Popolazione di studio*

I criteri di inclusione erano:

- 1) cirrosi epatica;
- 2) epatocarcinoma non curabile. Un epatocarcinoma è stato considerato non curabile se il trapianto epatico o la resezione epatica non potevano essere eseguiti poiché le dimensioni delle lesioni eccedevano quelle consentite dai criteri UNOS (United Network of Organ Sharing) o e dalla University of California Sans Francisco (UCSF) criteria oppure a causa di comorbidità.
- 3) trattamento anti-angiogenico con Sorafenib (Nexavar, Bayer Healthcare, Germania) ad una dose standard di 800 mg al giorno.

Criteri di esclusione erano:

- 1) un precedente trattamento loco-regionale;
- 2) esami TC e/o RM pre o post-trattamento non disponibili;
- 3) presenza nelle immagini TC o RM di artefatti che non consentivano una corretta misurazione dei noduli.

### *Standard di riferimento*

Lo standard di riferimento per la diagnosi di epatocarcinoma comprendeva:

- 1) l'esame istopatologico;

- 2) caratteristiche tipiche di epatocarcinoma nelle immagini TC e/o RM secondo le linee guida dell'Associazione Americana per lo studio delle malattie del fegato (AASLS), cioè diametro superiore ad 1 cm, enhancement in fase arteriosa e wash-out nelle fasi portale e/o tardiva [1];
- 3) diametro di almeno 1 cm al momento della diagnosi e rapido intervallo di crescita (aumento del diametro massimo di almeno il 50%) in un follow-up TC o RM di 6 mesi o meno.

#### *Protocollo TC*

La TC è stata effettuata utilizzando uno scanner a 64-detettori (Philips Brilliance, Royal Philips Electronics, Eindhoven, Paesi Bassi) ed uno scanner a 128-detettori (Somatom Definition AS, Siemens, Germania).

La TC è stata eseguita prima della somministrazione del mezzo di contrasto e durante le fasi arteriosa, portale e tardiva. Sono stati somministrati per via endovena 1,5 ml/kg di peso corporeo, con una concentrazione iodica di 400 mg/ml (Iomeron 400; Bracco, Milano). Il mezzo di contrasto è stato somministrato con un iniettore automatico ad una velocità di 3-5 ml/sec, seguiti da 25 mL di soluzione salina somministrati allo stessa velocità di flusso.

Le fasi arteriosa e portale sono stati acquisite 18 e 58 secondi dopo che la soglia di attivazione (150 HU) era stata raggiunta a livello dell'aorta addominale soprarrenale.

La fase tardiva è stata acquisita 180 secondi dopo l'inizio della somministrazione del mezzo di contrasto.

### *Protocollo RM*

La RM è stata effettuata utilizzando uno scanner da 1.5-Tesla (Signa Excite HDXT, General Electric, Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

Il protocollo di studio comprendeva una sequenza T2-pesata fast-spin echo (FSE) (TR/TE, 4,000/76 ms; flip angle, 90°; spessore di strato, 6 mm; dimensioni della matrice, 224 x 320; FOV, 30–50 cm); una sequenza T1-pesata in fase e fuori fase gradient-recalled-echo (GRE) (TR/TE, 150/4.4–2.2 ms; flip angle, 80°; spessore di strato, 5 mm; dimensioni della matrice, 256 x 256; FOV, 30–50 cm) ed una sequenza breath-hold 3D T1-pesata fat sat GRE eseguita prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto (TR/TE, 4.2 /2,0 ms; flip angle, 12°; spessore di strato, 3 mm; dimensioni della matrice, 196 x 320; FOV, 30-50 cm).

Sono stati somministrati 0,1 mmol/kg di peso corporeo di gadobenate dimeglumine (MultiHance, Bracco Imaging, Milano, Italia) o 0,025 mmol/kg di gadoxetate disodium (Primovist, Bayer, Berlino, Germania), ad una velocità di flusso di 1-2 mL/s utilizzando un iniettore automatico (Spectris, Medrad, Pittsburgh, PA, USA), seguiti da 20 mL di soluzione fisiologica somministrata alla stessa velocità di flusso.

Le immagini sono state acquisite utilizzando la tecnica SmartPrep (GE Healthcare) durante le fasi arteriosa (14 secondi dopo il rilevamento del bolo), portale (60 secondi



dopo la somministrazione del mezzo di contrasto) e tardiva (180 secondi dopo la somministrazione del mezzo di contrasto).

### *Analisi delle immagini*

Le immagini TC e RM sono state analizzate sul sistema PACS (Elefante, Agfa, Mortsel, Belgio). Le immagini TC e RM pre-trattamento (baseline) e post-trattamento (follow-up) sono state analizzate nella stessa sessione. Se un paziente aveva più di un follow-up TC o RM, soltanto l'ultimo è stato considerato nell'analisi.

### *Risposta secondo i criteri RECIST1.1 e mRECIST*

È stato misurato il diametro dei noduli di epatocarcinoma. In presenza di multipli noduli di epatocarcinoma, è stato selezionato un massimo di due lesioni target. Una lesione target è stata selezionata in presenza delle seguenti condizioni: 1) lesione facilmente misurabile; 2) possibilità di ripetizione delle misurazioni; 3) enhancement arterioso. La risposta tumorale è stata valutata utilizzando i criteri RECIST 1.1 e mRECIST (tabella 1 e 2).

Tabella 1. Criteri RECIST 1.1

Risposta completa	Risposta parziale	Stabilità di malattia	Progressione di malattia
Scomparsa di tutte le lesioni target	Riduzione di almeno il 30% della somma dei diametri delle lesioni target	Assenza di criteri per risposta completa, risposta completa e progressione di malattia	Incremento di almeno il 20% della somma dei diametri delle lesioni target

Tabella 2. Criteri mRECIST

Risposta completa	Risposta completa	Stabilità di malattia	Progressione di malattia
Scomparsa dell'enhancement arterioso di tutte le lesioni target	Riduzione di almeno il 30% della somma dei diametri delle porzioni vitali delle lesioni target	Assenza di criteri per risposta completa, risposta completa e progressione di malattia	Incremento di almeno il 20% della somma dei diametri delle porzioni vitali delle lesioni target

### *Enhancement arterioso e portale*

La valutazione dell'enhancement delle lesioni nelle fasi arteriosa e portale è stata eseguita tramite il posizionamento di ROI circolari all'interno di ogni lesione target, nella porzione dotata di enhancement in fase arteriosa. Le ROI sono state successivamente copiate ed incollate nelle immagini acquisite prima della somministrazione del mezzo di contrasto ed in fase portale. Successivamente, sono stati annotati i valori di attenuazione delle lesioni misurati nelle immagini TC o i valori di intensità del segnale misurati nelle immagini RM.

L'enhancement durante la fase arteriosa e la fase portale è stato calcolato per ogni lesione come segue:

enhancement arterioso = [(Attenuazione/intensità del segnale durante la fase arteriosa - attenuazione/intensità del segnale durante la fase pre-contrasto) / attenuazione/intensità del segnale durante la fase pre-contrasto] x 100;

enhancement portale = [(attenuazione/intensità del segnale durante la fase portale - attenuazione/intensità del segnale durante la fase pre-contrasto) / attenuazione/intensità del segnale durante la fase pre-contrasto] x 100.

Infine, la variazione percentuale dell'enhancement arterioso e portale dell'epatocarcinoma tra il baseline ed il follow-up è stata calcolata come segue:

variazione percentuale = (enhancement al follow-up - enhancement al baseline / enhancement al baseline) x 100.

### *Analisi statistica*

Il coefficiente Cohen è stato utilizzato per determinare il livello di concordanza fra i criteri RECIST 1.1 e mRECIST. Per valutare l'associazione tra variazione dell'enhancement arterioso e portale e la risposta alla terapia secondo i criteri mRECIST, le variazioni sono state confrontate tra i gruppi di risposta al trattamento utilizzando il test di Mann-Whitney. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSS, versione 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## **Risultati**

### *Popolazione di studio*

La popolazione finale di studio era composta da 17 pazienti cirrotici con 27 noduli di epatocarcinoma (diametro medio 6 cm; range 1-11,3 cm). Dodici pazienti erano uomini (età media 68 anni; range 58-79 anni) e 5 pazienti erano donne (età media 73 anni; range 67-78 anni). La causa della cirrosi era l'epatite C in 11 (64%) pazienti, l'epatite B in 3 (18%) pazienti e l'alcolismo in 3 (18%) pazienti. Sette (41%) pazienti avevano una lesione misurabile e 10 (59%) pazienti avevano multiple lesioni misurabili.

### *Risposta secondo i criteri RECIST1.1 e mRECIST*

La risposta era leggermente diversa a seconda dell'utilizzo dei criteri RECIST o mRECIST (Tabella 3). Secondo i criteri mRECIST, 2 (12%) pazienti mostravano una risposta parziale, 10 (59%) pazienti stabilità di malattia e 5 (29%) progressione di malattia. Secondo i criteri RECIST1.1, tre (18%) pazienti mostravano risposta parziale, 10 (59%) pazienti stabilità di malattia e 4 (23%) pazienti progressione di malattia. Nessun paziente presentava risposta completa secondo entrambi i criteri. La concordanza tra i due criteri era buona ( $\kappa$ , 0,791; IC 95% 75-90%;  $p < 0.001$ ).

Tabella 3.

		mRECIST			
		RP	SM	RP	Totale
RECIST 1.1	RP	2 (12)	0	0	2 (12)
	SM	1 (6)	9 (53)	0	10 (59)
	RP	0	1 (6)	4 (23)	5 (29)
	Totale	3 (18)	10 (59)	4 (23)	17 (100)

Note. Numeri sono i numeri dei pazienti. I numeri fra parentesi sono percentuali. RP = risposta parziale. SM = stabilità di malattia. RP= risposta parziale.

#### *Enhancement arterioso e portale*

L' enhancement mediano arterioso e portale al baseline ed al follow-up è riportato nelle Tabella 4. E' stata riscontrata una riduzione dell'enhancement arterioso e portale dopo trattamento con Sorafenib. Quando è stato confrontato l'enhancement arterioso tra i gruppi mRECIST, si è notato che le lesioni dei pazienti con risposta parziale presentavano una riduzione significativamente maggiore dell' enhancement arterioso (-79,8%) rispetto a quelle dei pazienti con stabilità di malattia (-24,8%;  $p = 0.011$ ) o progressione di malattia (-32,9%;  $p = 0,034$ ) (Tabella 5). Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nella variazione dell'enhancement arterioso tra le lesioni dei pazienti con stabilità di malattia e dei pazienti con progressione di malattia ( $p = 0.888$ ). Allo stesso modo, i pazienti con risposta parziale presentavano una maggiore riduzione dell'enhancement portale rispetto a quelli con stabilità o progressione di malattia, anche se le differenze non erano statisticamente significative. Quattro pazienti avevano invasione tumorale della vena porta.

Tabella 4.

	Enhancement al baseline (%)		Enhancement al follow-up (%)	
	Arterioso	Portale	Arterioso	Portale
PR (n= 3)	101.2 (78.4-244.6)	113.8 (69.1-120.2)	30.5 (20.5-30.6)	45.9 (40.3-120.9)
SM (n= 10)	118.8 (33.8-211.5)	135.9 (63.8- 186.3)	92.4 (58.4-201)	106.7 (63.4-233.2)
PM (n= 3)	190.5 (82.5-463.7)	187.9 (108.8-470.9)	178.9 (99.9-264.8)	207.1 (121.8-301.6)

Note. RP = risposta parziale. SM = stabilità di malattia. RP = risposta parziale.

Tabella 5.

	Variazione (%) enhancement	
	Arterioso	Portale
PR (n= 3)	-79.87 (-87.5 - -61)	-32.3 (-61.7 - 6.3)
SM (n= 10)	- 24.8 (-60.7 - 350.4)	-20.9 (-54.3 -256.6)
PM (n= 3)	-32.9 (-55.2 - 220.9)	-16.9 (-35.9 -101.83)

Note. RP = risposta parziale. SM = stabilità di malattia. RP = risposta parziale.

## **Discussione**

In questo studio, è stata confrontata la risposta al trattamento con Sorafenib in 17 pazienti con epatocarcinoma non resecabile utilizzando i criteri RECIST 1.1 e mRECIST ed è stata riscontrata una discordanza tra i due criteri in 2/17 (12%) pazienti. In particolare, i criteri mRECIST hanno mostrato una risposta più favorevole in confronto ai criteri RECIST 1.1. Infatti, i criteri mRECIST misurano solo la porzione vitale dell'epatocarcinoma (cioè, quella dotata di enhancement arterioso), a differenza dei criteri RECIST 1.1 che misurano l'intero tumore. Il Sorafenib agisce come un farmaco citostatico causando una riduzione del vascolarizzazione tumorale piuttosto che delle sue dimensioni.

Inoltre, i risultati del presente studio sono in accordo con quelli di Edeline [9] in cui è stata valutata la risposta al trattamento con Sorafenib in 70 pazienti con epatocarcinoma non operabile utilizzando i criteri RECIST e mRECIST. Edeline ha riscontrato che la concordanza tra i due metodi era buona (coefficiente di Pearson  $r = 0,818$ ), e che 10/70 pazienti (18%) con stabilizzazione di malattia secondo i criteri RECIST avevano una risposta parziale secondo i criteri mRECIST [9]. Nel presente studio, nessun paziente ha mostrato risposta completa secondo i criteri RECIST e mRECIST, probabilmente a causa delle piccole dimensioni della popolazione di studio.

Il secondo obiettivo del progetto è stato descrivere le variazioni dell'enhancement dell'epatocarcinoma prima e dopo il trattamento con Sorafenib.



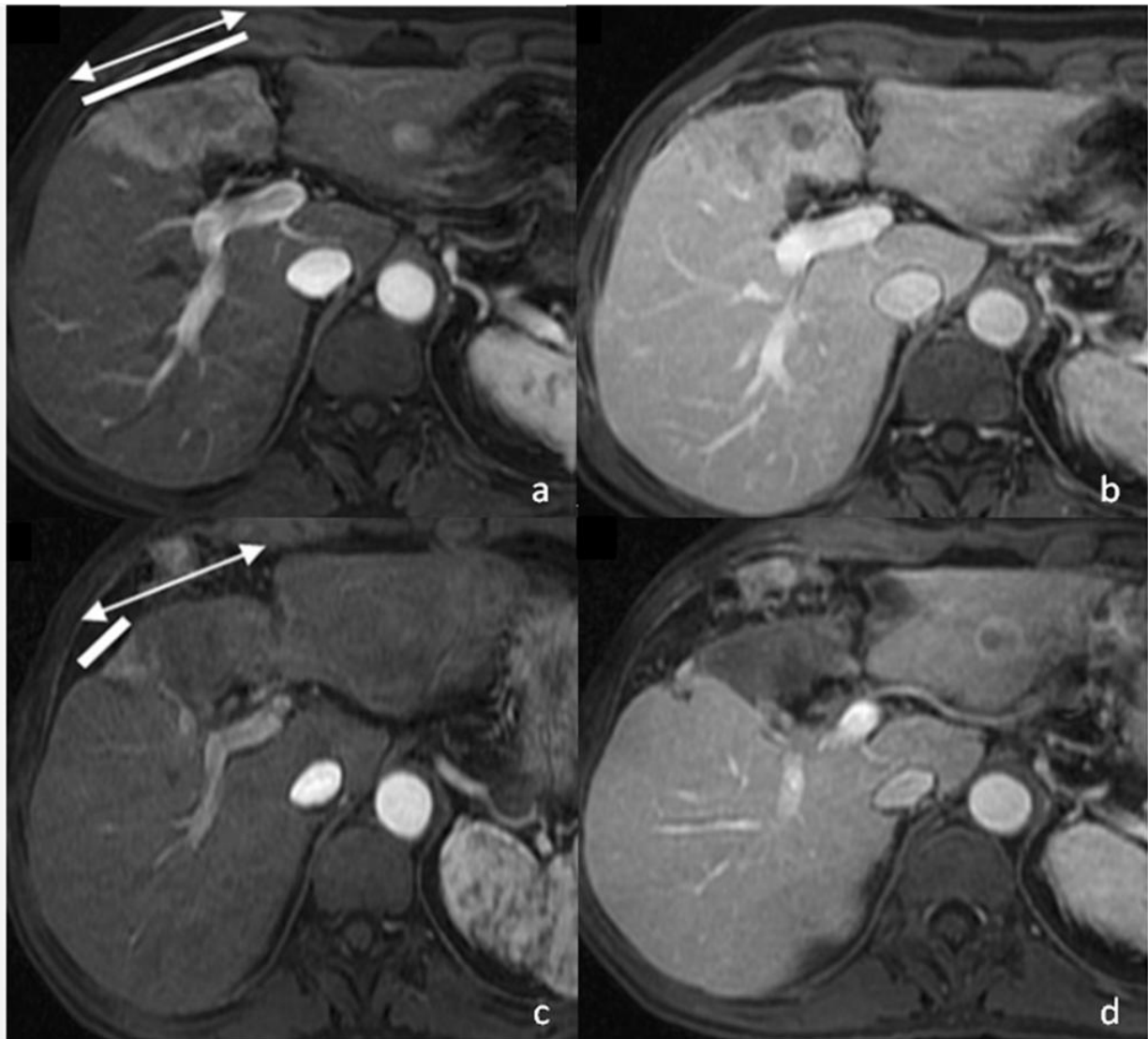


Figura 2. RM epatica pretrattamento (a,b) e post-trattamento (c,d) ottenute in fase arteriosa (a,c) e portale (b,d) in un uomo di 61anni con cirrosi epatica HCV-correlata e multipli noduli di epatocarcinoma. La lesione target è localizzata in S4. Le linee spesse indicano i criteri mRECIST. Le linee sottili indicano i criteri RECIST 1.1. La parte vitale della lesione appare ridotta di dimensioni dopo il trattamento senza alcuna riduzione significativa delle dimensioni della lesione. La stabilità dimensionale della lesione e la parziale diminuzione dimensionale della porzione vitale corrispondono ad una stabilità di malattia secondo i criteri RECIST 1.1 ed a una parziale risposta secondo i criteri mRECIST. La variazione dell'enhancement arterioso era -37,61%. La variazione dell'enhancement portale era -25,75%. Questo caso rappresenta un esempio di discordanza tra i criteri mRECIST e RECIST 1.1.

Pertanto, è stato misurato l'enhancement delle lesioni in fase arteriosa ed in fase portale prima e dopo il trattamento con Sorafenib ed è stata confrontata la variazione dell'enhancement tra i gruppi mRECIST. Nel presente studio, i pazienti con risposta parziale presentavano una maggiore e statisticamente significativa riduzione dell'enhancement in fase arteriosa al follow-up rispetto ai pazienti con stabilità di malattia e progressione di malattia.

È stato anche confrontato l'enhancement portale tra i gruppi mRECIST ed è stato riscontrato che i pazienti con risposta parziale presentavano una maggiore diminuzione dell'enhancement rispetto ai pazienti con stabilità di malattia o progressione di malattia, ma le differenze non erano statisticamente significative. Una spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che durante la fase portale si misura il wash-out e non l'enhancement arterioso, che è direttamente proporzionale alla neoangiogenesi.

Alcuni ricercatori hanno dimostrato il ruolo dei cambiamenti di intensità/attenuazione nella valutazione della risposta alle terapie antiangiogeniche. Choi et al. [16, 17] hanno riportato che le variazioni nella vascolarizzazione del tumore sono i più specifici indicatori di risposta al trattamento con Imatinib in pazienti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) ed hanno proposto nuovi criteri basati sulla valutazione sia delle dimensioni del tumore che dell'attenuazione del tumore dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Smith et al. [10] hanno proposto criteri simili per il carcinoma a cellule renali metastatico trattato con Sorafenib o Sunitinib ed hanno dimostrato che questi criteri sono più accurati dei tradizionali RECIST per

la valutazione della risposta tumorale. Faivre et al. [6] hanno riportato che la valutazione della densità tumorale nelle immagini TC ottenute dopo la somministrazione del mezzo di contrasto può essere utilizzata in aggiunta ai criteri RECIST per valutare la risposta dell'epatocarcinoma al trattamento con Sunitinib. Questi dati suggeriscono che, nella pratica clinica, al fine di misurare la risposta dell'epatocarcinoma dopo la terapia citostatica, dovrebbe essere utilizzato un metodo differente, che tenga conto delle variazioni dell'enhancement e non solo delle dimensioni della porzione vitale del tumore.

I nostri risultati supportano l'ipotesi che la misurazione dell'enhancement tumorale può essere utile per la valutazione della risposta al trattamento. Tuttavia, questa procedura richiede più tempo rispetto ai criteri RECIST e mRECIST, perché devono essere posizionate tre ROI all'interno di ogni lesione target nelle immagini ottenute prima e dopo somministrazione di mezzo di contrasto, al baseline ed al follow-up. Alcuni autori hanno riportato il potenziale degli studi TC e RM perfusionali [18-20]. Tuttavia, la dose elevata di radiazioni alla TC, gli artefatti da movimento respiratorio e cardiaco ed il lungo tempo di elaborazione necessario per ottenere i parametri di perfusione [19] limitano la diffusione di questa tecnica. Un mezzo aggiuntivo per monitorare gli effetti degli agenti terapeutici sull'epatocarcinoma è la RM con sequenze pesate in diffusione, le cui potenzialità, tuttavia, devono ancora essere ulteriormente indagate [8].

## **Conclusioni**

I risultati del presente progetto di ricerca suggeriscono che i criteri mRECIST possono mostrare una risposta al trattamento più favorevole nei pazienti con epatocarcinoma non resecabile trattato con Sorafenib, rispetto ai criteri RECIST 1.1.

Il trattamento con Sorafenib causa una diminuzione dell'enhancement arterioso dei noduli di epatocarcinoma non resecabile.

## **Bibliografia**

1. Bruix J, Sherman M (2010) Practice Guidelines Committee AASLD. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020–1022
2. Roberts LR (2008) Sorafenib in liver cancer—just the beginning. *N Engl J Med* 359:420–422
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378–390
4. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al (2009) 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* 10:25–34
5. Sullivan DC, Gatsonis C (2011) Response to treatment series: part 1 and introduction, measuring tumor response—challenges in the era of molecular medicine. *AJR Am J Roentgenol* 197:15–17
6. Faivre S, Zappa M, Vilgrain V et al (2011) Changes in tumor density in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sunitinib. *Clin Cancer Res* 17:4504–4512
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247

8. Maksimovic O, Schraml C, Hartmann J et al (2010) Evaluation of response in malignant tumors treated with the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sorafenib: a multitechnique imaging assessment. *AJR Am J Roentgenol* 194:5–14
9. Edeline J, Boucher E, Rolland Y et al (2012) Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 118:147–156
10. Smith AD, Lieber ML, Shah SN (2010) Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrastenhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 194:157–165
11. Yaghamai V, Miller FH, Rezai P et al (2011) Response to treatment series: part 2, tumor response assessment—using new and conventional criteria. *AJR Am J Roentgenol* 197:18–27
12. Lencioni R, Llovet JM (2010) Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30:52–60
13. Horger M, Lauer UM, Schraml C et al (2009) Early MRI response monitoring of patients with advanced hepatocellular carcinoma under treatment with the multikinase inhibitor sorafenib. *BMC Cancer* 28:208
14. Spira D, Fenchel M, Lauer UM et al (2011) Comparison of different tumor response criteria in patients with hepatocellular carcinoma after systemic therapy with the multikinase inhibitor sorafenib. *Acad Radiol* 18:89–96
15. Kim KW, Lee JM, Choi BI (2011) Assessment of the treatment response of HCC. *Abdom Imaging* 36:300–314

16. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S et al (2004) 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* 183:1619–1628

17. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al (2007) 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* 25:1753–1759