간세포암종의 치료 후 반응평가 및 추적

윤준식 · 박수영

경북대학교 의과대학 내과학교실

Tumor Response Evaluation after Treatment and Post-treatment Surveillance of Hepatocellular Carcinoma

Jun Sik Yoon, Soo Young Park

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Hepatocellular carcinoma is one of the most prevalent malignancies and frequent causes of death worldwide. Treatment options of hepatocellular carcinoma consist of locoregional therapy, surgical resection, liver transplantation, and systemic therapy. Assessment of tumor response is required in patients receiving locoregional and systemic therapy. The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 is widely used tumor response evaluation criteria. However, the RECIST does not reflect the extent of tumor necrosis after some locoregional therapies and molecular targeted agents. The Modified RECIST (mRECIST), which has the concept of viable tumor, was introduced in order to overcome this problem. The mRECIST were developed on the basis of RECIST version 1.1 and only tumoral tissue showing contrast uptake in arterial phase of dynamic radiologic imaging techniques was measured to assess tumor response. Recently, immune checkpoint inhibitors have emerged as a promising therapeutic modality for the treatment of hepatocellular carcinoma. To identify tumor response after immunotherapy, immune RECIST (iRECIST) has been proposed as consensus-based criteria. After achieving complete response after curative treatment, optimal surveillance was needed to detect recurrence. Individualized surveillance schedule should be considered, taking into consideration the risk factors of the patient and the risk associated with the treatment modalities. (*J Liver Cancer* 2018;18:9-16)

Keywords: Hepatocellular carcinoma; Therapeutics; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST); Radiography; Prognosis

Received Jan. 30, 2018

Revised Feb. 20, 2018

Accepted Feb. 24, 2018

서론

간세포암종은 침습적인 암으로 주로 만성 간염 환자에서

발생한다. 간세포암종 환자의 병기, 간기능 상태, 간경변증 합병증 유무, 그리고 수행능력 등을 고려하여, 그에 따라 간세포암종 치료를 결정하며 가장 좋은 근치적 치료 방법은 간절제술과 간이식술이다.^{1,2} 간절제술이나 간이식술이 불가능한 환자의 경우에는 고주파열치료술(radiofrequency ablation, RFA), 경피적 에탄올주입술(percutaneous ethanol injection, PEI), 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), 또는 방사선치료 등의 비수술적 국소암제거 치료 방법과 전신 항암요법 등을 시행할 수 있다.

Corresponding author : Soo Young Park

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel. +82-53-420-5519, Fax. +82-53-426-8773
E-mail: psyoun0419@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-4944-4396>

간세포암종의 근치 치료가 아닌 비수술적 국소 치료나 전신 항암요법의 경우 종양반응 평가가 필요하다. 간세포암종의 경우 종양의 크기뿐만 아니라 종양치료 경계부위, 생존 종양(viable tumor)과 혈관 분포, 잔존 종양, 재발 등의 평가도 같이 이루어져야 한다. 따라서 고식적인 2차원적 영상화 기법으로 정확하게 판단하기 어렵다. 현재 치료 후 종양 크기 변화에 따른 Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 기준과,^{3,4} 종양 생존 부분만을 고려한 modified RECIST (mRECIST) 기준을 병용한다.⁵ 이외에도 최근 활발히 연구되고 있는 면역치료(immunotherapy)의 경우 Immune RECIST (iRECIST) 기준으로 평가할 수 있다.⁶ 근치적 치료 후 완전반응의 경우에는 추적치 필요하며 각 치료 방법에 따른 재발 위험도, 치료 전 재발 위험인자의 유무 등을 감안하여 추적 간격을 결정한다. 본 종설에서는 간세포암종의 치료 후 반응평가 및 완전반응 후 추적 방법을 소개함으로써 간세포암종 환자의 진료에 도움이 되고자 한다.

본 론

1. 치료 반응 평가 도구

간세포암종의 치료 반응 평가는 국소 및 전신 치료의 효과를 임상적으로 평가하며 임상연구에서 진행까지의 시간(time to progression)은 재발까지의 시간(time to recurrence), 전체생존기간(overall survival, OS)과 함께 연구의 종점(endpoint)으로 사용되어 왔다.⁷ 치료 반응에 대한 평가의 표준은 병리학적 평가이나 침습적이며 생검부위에 따라 위음성 결과가 발생할 수 있으므로 방사선 촬영 방법을 이용한다. 역동적 조영증강 computed tomography (CT) 또는 magnetic resonance imaging (MRI) 또는 간세포특이조영제를 이용한 MRI를 시행하여 치료 반응 평가와 추적을 한다. 일반적인 초음파 검사로는 치료 반응 평가나 추적을 하지 않으나 조영증강 초음파의 경우 방사선 노출이 없는 장점이 있기 때문에 치료 반응 평가에 쓰일 수 있다는 보고가 있다.⁸⁻¹⁰ 혈청 알파태아단백검사(alpha-fetoprotein, AFP)가 높은 환자군에서는 국소 치료 후 치료 반응 평가에 유용할 수 있다.^{11,12} 그리고 AFP의 연속적인 추적검사가 소라페닙(sorafenib)의 치료 반응 평가에 쓰일 수 있다는 보고가 있다.^{13,14} Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP 또는 protein induced by vitamin K absence-II, PIVKA-II) 검사의 경우 국소 및 전신 치료 이후 전체생존기간(OS)을 예측할 수 있다

는 연구들과,¹⁵⁻¹⁹ 예측할 수 없다는 연구들²⁰⁻²²이 함께 보고되고 있어 이에 대한 추가적인 검증이 필요한 상태이다.

2. 치료 반응 평가 방법

종양에 대한 치료 후 효과 판정에는 1979년 정의된 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 기준이 전통적으로 이용되어 왔다. WHO 기준에 의하면 반응 정도에 따라 완전 관해(complete response, CR), 부분 관해(partial response, PR), 불변(stable disease, SD), 진행(progressive disease, PD)으로 정의하였으며 각 종양의 크기는 이차원적으로 표시하고 병변이 여러 개일 경우 각각의 병변에 대한 치수의 곱을 구하여 그것을 합한 값을 사용하여 평가하였다.²³ 그러나 WHO 정의를 사용하면서 연구자 간에 종양 크기 변화, 특히 종양의 단경과 숫자 변화를 측정하는 방법에 차이가 있었으며, 진행(PD)의 정의에 한 개의 종양 크기 변화로 정의하는 연구자가 있는 반면 모든 종양 크기 변화의 합계로 정의하자는 연구자도 있는 등 통일되지 못한 결과가 나타나는 문제점이 제기되었다. 또한 CT나 MRI로 측정 가능한 3차원적인 영상에 의한 종양 크기 변화를 적절하게 반영하지 못하는 단점도 있었다. 이를 극복하기 위하여 2000년 Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 정의와 2009년 RECIST version 1.1이 발표되어 표적 및 비표적 병변들 모두에서 치료 반응을 평가한 뒤 이를 바탕으로 종합 종양 반응(overall tumor response) 평가를 권고하고 있다.^{3,4} RECIST v.1.1의 경우, 종양 중 한 장기에 최대 2개, 전체 최대 5개까지 표적 병변(target or index lesion)으로 정할 수 있고, 이 병변들의 장경의 합을 기록하게 된다. 측정 가능한 표적 병변의 정의는 CT에서 장경 10 mm 이상의 종양이다. 림프절의 경우 단경으로 재며 15 mm 이상은 표적 병변으로, 10-15 mm는 비표적 병변으로, 그리고 10 mm 이하의 림프절은 정상 림프절로 정의하였다. 표적 병변들에 대한 치료 반응을, 완전 관해(CR): 관찰되었던 모든 표적 병변의 소실 및 병리학적 림프절의 단경이 10 mm 이하로 감소; 부분 관해(PR): 모든 표적 병변의 장경 합이 30% 이상 감소; 불변(SD): 완전 관해(CR)/부분 관해(PR) 또는 진행(PD)에 해당되지 않는 경우; 진행(PD): 모든 표적 병변의 장경 합이 20%를 넘어 증가하고 그 절대값의 합이 최소 5 mm 이상 증가하거나 또는 새로운 종양이 관찰되는 경우로 나누어 평가하였다. 비표적 병변의 치료 반응은, 완전 관해(CR): 모든 비표적 병변의 소실 및 종양표지자 수치의 정상화 그리고

모든 림프절 크기가 10 mm 이하; 비관해/비진행(Non-CR/Non-PD): 한 개 이상의 비표적 병변이 계속 존재하거나/존재하며 상승된 종양 표지자 수치가 계속 유지되는 경우; 진행(PD): 기존의 비표적 병변이 명료하게 진행하거나 또는 새로운 병변이 생기는 경우로 정의하였다. 표적 병변과 비표적 병변의 치료 반응 평가를 바탕으로 종합 종양 반응 평가를 하게 된다. 10 mm 이상의 동맥기 조영증강 및 문맥/지연기 씻김을 보이는 새로운 병변이 발견된 경우에는 표적 병변 및 비표적 병변의 치료 반응에 상관없이 종합 종양 반응을 진행(PD)으로 판정하게 된다. 새로운 병변이 발견되지 않는 경우에는 표적 병변과 비표적 치료 반응 평가 중 더 진행된 치료 반응을 종합 종양 반응으로 선택하게 된다.

이러한 종양 반응 평가 기준들은 일차적으로 세포독성 화학요법에 대한 평가에 사용되도록 고안된 것이다. 그러나 간세포암종의 경우 경동맥화학색전술 등의 국소치료법으로 치료한 경우 종양 크기 변화가 별로 없으며 분자표적 치료제를 사용한 경우 종양의 전체 크기는 치료 후에도 감소되지 않고 오히려 증가하는 경우도 있기 때문에 RECIST 기준을 이용한 평가는 적절치 않다.^{24,25} 이러한 치료를 받는 경우, 종양 내부의 괴사가 발생하므로 생존 종양을 CT나 MRI를 통하여 평가하여야 하며 생존 종양은 역동적 영상 검사의 동맥기에 조영제가 조영되는 것으로 정의되어야 한다. 유럽간학회(the European Association for the Study of the Liver, EASL)에서 2001년 종양의 괴사 정도를 포함하는 새로운 간세포암종 치료반응 정의를 발표하였다.²⁶ 이어서

미국간학회(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)에서 2010년 기존 RECIST 기준을 바탕으로 두되, 생존 종양이 있는 표적 병변의 직경 측정을 반응 평가로 사용하는 modified RECIST (mRECIST)를 발표하였다(Table 1).⁵ 간경화와 동반된 간암 환자에서 비표적 병변에 문맥 혈전증, 20 mm가 넘는 간문부 림프절, 세포병리학적으로 확인된 흉수 및 복수가 추가되었다. 새로운 병변의 정의는 장경 10 mm 이상이며, 특징적 조영 증강(동맥기 조영 증강, 문맥/지연기 씻김)을 보일 경우 간세포암종으로 평가할 수 있다. 만약 10 mm 이상의 병변이 특징적인 조영 증강을 보이지 않는 경우 추적검사에서 최소 10 mm 이상 크기 증가를 보이면 간세포암종으로 간주한다. RECIST 기준과 마찬가지로 표적 및 비표적 병변들 모두에서 치료 반응을 평가한 뒤 이를 바탕으로 종합 종양 반응 평가를 한다(Table 2). mRECIST는 많은 간세포암종 치료 임상시험에 평가 기준으로 사용되고 있으며, 그 유용성 또한 여러 연구에서 검증되었다.^{27,28} 하지만 조영증강 부위 판정이 주관적이며 완전 관해(CR)로 표현하는 조영증강이 없는 부분에 종양이 남아있을 가능성이 큰 점 등의 문제점이 지적되고 있다.

진행성 간세포암종에서 programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed cell death 1 ligand 1 (PDL-1), cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) 등을 길항하는 면역 치료는 활발히 연구되고 있다. Nivolumab (PD-1 inhibitor)은 2017년 미국 Food and Drug Administration (FDA)에서 간

Table 1. Response criteria of mRECIST

Evaluation of target and non-target lesions	
Evaluation of target lesions	
CR	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR	At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (contrast enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
PD	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since the treatment started
SD	Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
Evaluation of non-target lesions	
CR	Disappearance of all nontarget lesions
IR/SD	Persistence of one or more nontarget lesions
PD	Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing nontarget lesions

Modified from Semin Liver Dis 2010;30:52-60.⁵

mRECIST, modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours; CR, complete response; PR, partial response; PD, progressive response; SD, stable disease; IR/SD, incomplete response/stable disease.

Table 2. Overall response assessment in mRECIST

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	IR/SD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Yes or no	PD
Any	PD	Yes or no	PD
Any	Any	Yes	PD

Adapted from Semin Liver Dis 2010;30:52-60.⁵

mRECIST, modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive response; IR/SD, incomplete response/stable disease.

암의 2차 치료제로 허가를 받았다. 면역 치료 후의 치료 반응은 분자표적치료제나 세포독성 화학요법을 사용한 경우와 다르다. 흑색종(melanoma)에서 면역 치료를 사용한 경우 치료 초기에 오히려 종양의 크기가 증가한 후 감소하는 현상(pseudoprogression)을 보인 보고들이 있었다.²⁹ 이를 극복하기 위하여 2009년 WHO 기준을 바탕으로 한 immune-related response criteria (irRC)를 발표하였고,³⁰ 이후 RECIST 기준을 바탕으로 한 revised irRC를 발표하였다.³¹ 하지만 연구 그룹 간 자료의 비교와 수집이 어려웠고 새로운 병변에 대한 정의가 명확하지 않은 문제가 있었다. 이러한 문제점을 극복하기 위해 2017년 RECIST v.1.1을 바탕으로 한 iRECIST 기준을 발표하였다.⁶ 치료 반응을 면역 완전 관해(immune complete response, iCR), 면역 부분 관해(immune partial response, iPR), 면역 미확인 진행(immune unconfirmed progressive response, iUPD), 면역 확인 진행(immune confirmed progressive response, iCPD), 면역 불변(immune stable disease, iSD)으로 정의하여 평가한다. 면역 미확인 진행(iUPD)과 면역 확인 진행(iCPD)을 제외한 나머지 치료 반응 평가 항목의 정의는 RECIST v.1.1과 동일하다. RECIST v.1.1에서 진행(PD)으로 평가된 병변의 경우, 면역 미확인 진행(iUPD)으로 평가되고 4-8주 후 다음 평가에서 표적 병변의 크기가 최소 5 mm 이상 증가하거나 비표적 병변의 크기가 증가되거나 새로운 병변이 나타나는 경우 면역 확인 진행(iCPD)으로 평가한다. 면역 확인 진행(iCPD) 기준에 만족하지 않는 경우 면역 미확인 진행(iUPD)으로 여러 차례 평가될 수 있고 면역 미확인 진행(iUPD) 이후 면역 완전 관해(iCR), 면역 부분 관해(iPR), 면역 불변(iSD)으로 평가되는 경우 치료 반응 평가는 그 시점에서 재조정(reset)된다. iRECIST 기준의 종합 종양 반응평가 기준을 제

시하였다(Table 3). 현재까지 iRECIST 기준을 이용한 간세포암종 면역 치료 연구는 발표되지 않았으며, 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

3. 완전 반응 후 추적

현재 주로 시행되는 근치치료가 가능한 국소치료에는 RFA, PEI 등이 있다. RFA 후 국소재발률은 수술적 간절제술에 비해 높게 보고되었으나, 간세포암종의 크기가 작은 경우 RFA는 수술적 간절제술과 생존율이나 무병생존 기간에서 차이가 보고되지 않았다.³²⁻³⁴ 밀란적도에 해당하는 간세포암종에 대한 RFA 치료 후 국소재발률은 3%, 5년/10년 새 종양의 재발률(de novo recurrence rate)은 75%/81%로 보고되었다.³⁵ RFA 후 간암 재발 위험도를 평가하기 위한 간섬유화스캔(transient elastography) 검사에서 13 kPa를 초과하는 경우 13 kPa 이하인 경우보다 재발 위험도가 유의하게 높았다는 보고가 있다.^{36,37} PEI는 RFA에 비해 열등한 치료 성적과 재발률을 보였다.^{38,39} PEI 치료 후 국소재발률은 3 cm 미만의 간세포암종인 경우 10-33%, 3 cm 이상인 경우 44-50%로 보고되었다.⁴⁰⁻⁴³ 간절제술 이후 재발은 통상적으로 2년을 기준으로 조기 재발(early recurrence)과 후기 재발(late recurrence)로 나눈다. 조기 재발의 경우 종양의 크기, 개수, 분화도, 혈관침범, 혈청 AFP 등의 종양관련 위험인자와 연관되며, 후기 재발의 경우 간섬유화 정도 등의 기저 간질환 관련 위험인자와 연관된다.⁴⁴⁻⁴⁹ 최근에는 위험인자나 유전자 정보를 이용하여 간절제술 후 간암 재발 위험도를 계층화하려는 시도가 보고되고 있다.^{50,51} 간절제술 후의 재발 빈도는 수술 후 5년에 70%에 달함이 보고되었다.^{46,47,52,53} 밀란적도에 해당하는 간세포암종의 경우 간이식 후 3-4년 생존

Table 3. Overall Response Assessment in iRECIST

No previous iUPD in any category		Previous iUPD in any category	
Target lesions: iCR; non-target lesions: iCR; new lesions: no	iCR	iCR	
Target lesions: iCR; non-target lesions: non-iCR/non-iUPD; new lesions: no	iPR	iPR	
Target lesions: iPR; non-target lesions: non-iCR/non-iUPD; new lesions: no	iPR	iPR	
Target lesions: iSD; non-target lesions: non-iCR/non-iUPD; new lesions: no	iSD	iSD	
Target lesions: iUPD with no change, or with a decrease from last timepoint; non-target lesions: iUPD with no change, or decrease from last timepoint; new lesions: yes	Not applicable	New lesions confirm iCPD if new lesions were previously identified and they have increased in size (≥ 5 mm in sum of measures for new lesion target or any increase for new lesion non-target) or number; if no change is seen in new lesions (size or number) from last timepoint, assignment remains iUPD	
Target lesions: iSD, iPR, iCR; non-target lesions: iUPD; new lesions: no	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed on the basis of a further increase in the size of non-target disease (does not need to meet RECIST v1.1 criteria for unequivocal progression)	
Target lesions: iUPD; non-target lesions: non-iCR/non-iUPD, or iCR; new lesions: no	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed on the basis of a further increase in sum of measures ≥ 5 mm; otherwise, assignment remains iUPD	
Target lesions: iUPD; non-target lesions: iUPD; new lesions: no	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed based on a further increase in previously identified target lesion iUPD in sum of measures ≥ 5 mm or non-target lesion iUPD (previous assessment need not have shown unequivocal progression)	
Target lesions: iUPD; non-target lesions: iUPD; new lesions: yes	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed on the basis of a further increase in previously identified target lesion iUPD sum of measures ≥ 5 mm, previously identified non-target lesion iUPD (does not need to be unequivocal), or an increase in the size or number of new lesions previously identified	
Target lesions: non-iUPD or progression; non-target lesions: non-iUPD or progression; new lesions: yes	iUPD	Remains iUPD unless iCPD is confirmed on the basis of an increase in the size or number of new lesions previously identified	

Adapted from Lancet Oncol 2017;18:e143-e152.⁶

iRECIST, immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumours; iUPD, immune unconfirmed progression; iCR, immune complete response; non-iCR/non-iUPD, criteria for neither CR nor PD have been met; iPR, immune partial response; iSD, immune stable disease; iCPD, immune confirmed progression.

율이 대략 75–85%, 무재발 생존율이 83–92%로 보고되었다.⁵⁴⁻⁵⁷ 간이식 후 간암 재발 위험도를 예측하기 위한 시도들이 계속되고 있으며, 최근에 미세혈관 침범, 기저 AFP 수치, 가장 큰 종양 장경과 종양 개수의 합의 3가지 위험인자를 바탕으로 Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) score를 매겨 5년 재발률을 0점에서 3%, 5점 이상에서 75%까지 계층화한 보고가 있었다.⁵⁸

추적간격에 대한 근거는 부족하지만, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에 의하면 근치적 치료 후 첫 2년간은 3–6개월 간격으로 CT나 MRI를 이용한 방사선 검사와 AFP 검사를 시행하고 이후 6–12개월 간격으로 추적하는 것을 권고하고 있다.⁵⁹ 대체로 근치적 치료 후 간세포암종의 재발은 대부분 2년 이내에 발생하므로 치료 후 첫 2년간은 3개월마다 추적관찰을 시행하며 그 이후에는 6개월마다 추적관찰을 하는 것으로 하되, 각 치료 방법에 따른 재발 위험도, 치료 전 위험인자의 유무 등에 따라 추적간격을 조절하는 것을 저자들은 추천한다. 간절제술 후 미세혈관 침범이나 간경화가 모두 없거나, 간경화만 있는 경우, 또는 미세혈관 침범만 있는 단일 간세포암종의 경우 2년 이후 추적간격을 6개월에서 12개월로 늘려도 재발 발견율(recurrence detection rate)은 유의한 차이를 보이지 않았다는 보고가 있었다.⁶⁰ 간이식 후에도 앞서 언급하였던 RETREAT score에 따라 재발 위험도에 따라 추적간격을 줄이거나 늘리는 것을 고려할 수 있다.⁵⁸

결론

간세포암종의 치료 후 반응평가는 전통적인 종양의 크기 변화를 관찰하는 방법인 RECIST v.1.1 기준과 생존 종양의 크기 변화를 관찰하는 방법인 mRECIST 기준이 있다. 면역 치료의 경우 치료 초기에 오히려 종양의 크기가 증가한 후 감소하는 현상을 고려한 iRECIST 기준이 발표되었다. 간세포암종의 완전 반응 후 추적에는 개별 환자의 위험인자와 각 치료 방법의 재발 위험도를 고려하여 추적간격을 설정해야 한다. 향후 iRECIST 기준에 대한 검증과 완전 반응 후 환자 개별화된 추적 간격을 설정하기 위한 추가 연구가 필요하다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Manuscript writing: Jun Sik Yoon

Supervisor: Soo Young Park

Conflicts of Interest

The authors have no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30:61-74.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
4. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, 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.
5. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
6. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-e152.
7. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
8. Zocco MA, Garcovich M, Lupascu A, Di Stasio E, Roccarina D, Annicchiarico BE, et al. Early prediction of response to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: the role of dynamic contrast enhanced ultrasound. *J Hepatol* 2013;59:1014-1021.
9. Pompili M, Riccardi L, Covino M, Barbaro B, Di Stasi C, Orefice R, et al. Contrast-enhanced gray-scale harmonic ultrasound in the efficacy assessment of ablation treatments for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:954-961.
10. Kim HJ, Kim TK, Kim PN, Kim AY, Ko EY, Kim KW, et al. Assessment of the therapeutic response of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of contrast-enhanced sonography and 3-phase computed tomography. *J Ultrasound Med* 2006;25:477-486.
11. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Ryu RK, Riaz A, et al. Alpha-fetoprotein response correlates with EASL response and survival in solitary hepatocellular carcinoma treated with transarterial therapies: a subgroup analysis. *J Hepatol* 2012;56:1112-1120.

12. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009;27:5734-5742.
13. Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009;14:717-725.
14. Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, Rimassa L, Tronconi MC, Sclafani F, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:101-107.
15. Tsunematsu S, Suda G, Yamasaki K, Kimura M, Takaaki I, Umemura M, et al. Combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and early des- γ -carboxyprothrombin change ratio as a useful predictor of treatment response for hepatic arterial infusion chemotherapy against advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2017;47:533-541.
16. Miyahara K, Nouse K, Morimoto Y, Tomoda T, Kobayashi S, Takeuchi Y, et al. Evaluation of the effect of sorafenib using serum NX-des- γ -carboxyprothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2013;43:1064-1070.
17. Miyaki D, Kawaoka T, Aikata H, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, et al. Evaluation of early response to hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma using the combination of response evaluation criteria in solid tumors and tumor markers. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:726-732.
18. Park WH, Shim JH, Han SB, Won HJ, Shin YM, Kim KM, et al. Clinical utility of des- γ -carboxyprothrombin kinetics as a complement to radiologic response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:927-936.
19. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, et al. Efficacy, safety, and survival factors for sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013;84:108-114.
20. Nakazawa T, Hidaka H, Takada J, Okuwaki Y, Tanaka Y, Watanabe M, et al. Early increase in α -fetoprotein for predicting unfavorable clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:683-689.
21. Lee YK, Kim SU, Kim DY, Ahn SH, Lee KH, Lee DY, et al. Prognostic value of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin responses in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *BMC Cancer* 2013;13:5.
22. Kawaoka T, Aikata H, Murakami E, Nakahara T, Naeshiro N, Tanaka M, et al. Evaluation of the mRECIST and α -fetoprotein ratio for stratification of the prognosis of advanced-hepatocellular-carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncology* 2012;83:192-200.
23. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
24. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, 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.
25. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
26. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, 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.
27. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012;118:147-156.
28. Jung ES, Kim JH, Yoon EL, Lee HJ, Lee SJ, Suh SJ, et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J Hepatol* 2013;58:1181-1187.
29. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541-3543.
30. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412-7420.
31. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res* 2013;19:3936-3943.
32. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-912.
33. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:193-200.
34. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
35. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569-577; quiz 578.
36. Lee YR, Park SY, Kim SU, Jang SY, Tak WY, Kweon YO, et al. Using transient elastography to predict hepatocellular carcinoma

- recurrence after radiofrequency ablation. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1079-1086.
37. Lee SH, Kim SU, Jang JW, Bae SH, Lee S, Kim BK, et al. Use of transient elastography to predict de novo recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther* 2015;8:347-356.
 38. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:514-524.
 39. Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD003046.
 40. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Ohya K, Horie Y, Suou T, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;88:529-537.
 41. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32:269-278.
 42. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43:458-464.
 43. Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, Pignataro G, Caturelli E, Siena DA, et al. Prognostic factors for survival in patients with compensated cirrhosis and small hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 2001;92:126-135.
 44. Kubo S, Yamamoto T, Ikebe T, Shuto T, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Relationship between multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma and histology of noncancerous hepatic tissue in patients with chronic hepatitis C. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:1076-1080.
 45. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Shuto T, Kuroki T, Minamitani S, et al. Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:419-426.
 46. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, Adachi E, Akazawa K, Sugimachi K. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology* 1991;14:802-805.
 47. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, et al. Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994;106:1618-1624.
 48. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-207.
 49. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GA, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg* 2006;243:229-235.
 50. Dekervel J, Popovic D, van Malenstein H, Windmolders P, Heylen L, Libbrecht L, et al. A Global Risk Score (GRS) to Simultaneously Predict Early and Late Tumor Recurrence Risk after Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Transl Oncol* 2016;9:139-146.
 51. Li Y, Ruan DY, Yi HM, Wang GY, Yang Y, Jiang N. A three-factor preoperative scoring model predicts risk of recurrence after liver resection or transplantation in hepatocellular carcinoma patients with preserved liver function. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015;14:477-484.
 52. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440.
 53. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850-855.
 54. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-1577.
 55. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311-322.
 56. Maggs JR, Suddle AR, Aluvihare V, Heneghan MA. Systematic review: the role of liver transplantation in the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1113-1134.
 57. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
 58. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493-500.
 59. Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:563-573.
 60. Liu D, Fong DY, Chan AC, Poon RT, Khong PL. Hepatocellular carcinoma: surveillance CT schedule after hepatectomy based on risk stratification. *Radiology* 2015;274:133-140.