

**lek. Krzysztof Bartnik**

**System LI-RADS w małoinwazyjnym leczeniu raka  
wątrobowokomórkowego**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. Magdalena Januszewicz

II Zakład Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023 r.

**Słowa kluczowe:**

LI-RADS;

rak wątrobowokomórkowy;

minimalnie inwazyjne leczenie lokoregionalne;

przeżytnicza chemoembolizacja.

**Key words:**

LI-RADS;

hepatocellular carcinoma;

minimally invasive locoregional treatment;

transarterial chemoembolization.

**Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską:**

1. *Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study* - Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2021 Dec;147(12):3673-3683. Impact Factor = 4,322, MEiN = 100
2. *Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization* - Abdominal Radiology 2022; 47(1): 115–122. Impact Factor = 2,886, MEiN = 70

## **Spis treści**

Wykaz stosowanych skrótów:	4
Streszczenie w języku polskim	5
Streszczenie w języku angielskim	8
Wstęp	11
Założenia i cel pracy	17
Kopie opublikowanych prac	18
Podsumowanie i wnioski	37
Bibliografia	38
Opinia Komisji Bioetycznej	41
Oświadczenia współautorów publikacji	42

## Wykaz stosowanych skrótów

DEB-TACE - embolizacja przy pomocy mikrosfer uwalniających lek

HBV - wirus zapalenia wątroby typu B

HCC - rak wątrobowokomórkowy

HCV - wirus zapalenia wątroby typu C

HR - ryzyko względne

LI-RADS - Liver Imaging Reporting and Data System

LR-equivocal - kategoria niejednoznacznej odpowiedzi na leczenie

LR-nonevaluable - kategoria zmian, których nie można ocenić z powodów technicznych lub braku badania obrazowego

LR-nonviable - kategoria „nieżywej” odpowiedzi na leczenie (korzystna odpowiedź)

LR-TR - algorytm odpowiedzi na leczenie systemu LI-RADS

LR-viable - kategoria „żywej” odpowiedzi na leczenie (niekorzystna odpowiedź)

mRECIST - modified response evaluation criteria in solid tumors

MRI - obrazowanie rezonansu magnetycznego

OS - całkowity czas przeżycia

TACE - chemoembolizacja przektętnicza

TAE - embolizacja przektętnicza

TARE - radioembolizacja przektętnicza

TK - tomografia komputerowa

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia

$\kappa$  - współczynnik kappa Cohena

## Streszczenie w języku polskim

Algorytm odpowiedzi na leczenie (LR-TR) jest częścią systemu Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) i służy do oceny badań obrazowych pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) poddawanych małoinwazyjnemu leczeniu lokoregionalnemu. LR-TR wykorzystuje szereg kryteriów obrazowych w celu zakwalifikowania odpowiedzi na leczenie do jednej z trzech głównych kategorii: 1) LR-viable (zmiana “żywotna”, uznawana za niekorzystną odpowiedź), 2) LR-nonviable (zmiana “nieżywotna”, zamierzony cel leczenia) oraz 3) LR-equivocal (obserwacja niejednoznaczna). Przetętnicza chemoembolizacja (TACE) stanowi małoinwazyjną metodę leczenia często stosowaną u pacjentów z nieoperacyjnym HCC. Pomimo powszechnego stosowania LR-TR w praktyce klinicznej nie jest jasne, czy odpowiedź na leczenie wyrażona w tym algorytmie koreluje z odległymi wynikami małoinwazyjnego leczenia przetętnicznego. Co więcej, brakuje danych określających stopień powtarzalności oceny badań tomografii komputerowej (TK) stosując algorytm LR-TR. Głównym założeniem niniejszej rozprawy doktorskiej było dostarczenie brakujących danych dotyczących zastosowania LR-TR w ocenie wyników małoinwazyjnego leczenia przetętnicznego HCC.

**Publikacja 1** - Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study - Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2021 Dec;147(12):3673-3683.

W pierwszej z prac zbadano wstępną odpowiedź na terapię TACE, wyrażoną w kategorii LR-TR, jako potencjalny predyktor odległych wyników leczenia. W tym retrospektywnym badaniu kohortowym przeanalizowano dane 302 pacjentów z HCC leczonych TACE. Dwóch niezależnych, doświadczonych radiologów oceniło LR-TR po pierwszym cyklu leczenia, następnie wyniki zinterpretowane jako rozbieżne były ocenione przez kolejnego niezależnego obserwatora. Do ostatecznej analizy włączono 99 pacjentów nieleczonych wcześniej z powodu HCC, którzy leczeni byli przy pomocy TACE i nie byli poddawani innemu leczeniu lokoregionalnemu lub operacyjnemu. Całkowity czas przeżycia (OS) był głównym punktem końcowym badania, natomiast model proporcjonalnego ryzyka względnego Cox'a został wykorzystany do analizy wieloczynnikowej odległych efektów leczenia.

Mediany OS w grupach wstępnej odpowiedzi LR-viable, LR-equivocal i LR-nonviable wynosiły odpowiednio 27, 27 i 73 miesiące ( $p < 0.01$ ). Wstępna analiza wskazała na istotną

korelację między wstępną odpowiedzią LR-viable oraz krótszym OS (HR 3.76,  $p < 0.01$ ), jednakże analiza wieloczynnikowa uwzględniająca inne istotne predyktory (stopień zaawansowania choroby nowotworowej, najlepsza odpowiedź radiologiczna, poziom albuminy i włączenie do leczenia systemowego) nie potwierdziła takiej zależności (HR 0.98,  $p = 0.97$ ). Grupa pacjentów z niejednoznaczną wstępną odpowiedzią okazała się zbyt mała do formułowania wniosków. Niniejsza analiza sugeruje, że początkowa kategoria odpowiedzi LR-viable nie jest niezależnym predyktorem OS u pacjentów z HCC leczonych TACE, a gorsze wyniki odległe w tej grupie pacjentów mogą być spowodowane niekorzystną charakterystyką wyjściową (tj. stopniem zaawansowania choroby nowotworowej i funkcją wątroby).

**Publikacja 2** - Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization - *Abdominal Radiology* 2022; 47(1): 115–122.

W tej analizie, po raz pierwszy w literaturze, określono zgodność między niezależnymi radiologami stosującymi LR-TR w kategoryzacji TK na homogennej grupie pacjentów z HCC. Dwóch obserwatorów retrospektywnie zastosowało LR-TR do oceny 112 TK pacjentów leczonych przy pomocy TACE. Oceniono zgodność między obserwatorami w kategoryzacji zarówno szeregu cech LR-TR, jak i trzech finalnych kategorii oceny (LR-viable, LR-nonviable, LR-equivocal), podczas gdy zgodność oceny między obserwatorami oceniono przy użyciu współczynnika kappa Cohena ( $\kappa$ ).

Szczegółowa analiza wykazała, że LR-TR pozwala na wysoki stopień zgodności między obserwatorami w zakresie oceny wzmocnienia kontrastowego w fazie tętnicznej ( $\kappa=0.79$ ; 95%CI 0.67–0.90) oraz obecności wyplukiwania kontrastu ( $\kappa=0.69$ ; 95%CI 0.56–0.83), co skutkowało wysoce powtarzalną kategoryzacją odpowiedzi LR-viable i LR-nonviable (odpowiednio  $\kappa=0.78$ ; 95%CI 0.67-0.90 oraz  $\kappa=0.80$ ; 95%CI 0.68-0.92). W przypadku kategorii LR-equivocal zgodność między obserwatorami była natomiast stosunkowo niska ( $\kappa=0.25$ ; 95%CI 0.02-0.49), sugerując konieczność udoskonalenia tych kryteriów z zamiarem poprawy powtarzalności pomiaru.

## **Podsumowanie**

W niniejszej pracy zbadano korelację między wstępną odpowiedzią na terapię TACE wyrażoną w LR-TR oraz odległymi wynikami leczenia HCC. Analiza pokazała, że wstępna kategoria LR-TR nie jest niezależnym predyktorem OS u pacjentów leczonych TACE oraz że

inne predyktory, takie jak wyjściowe zaawansowanie choroby nowotworowej lub ogólna najlepsza ocena radiologiczna, są w tym celu bardziej przydatne. Co więcej, po raz pierwszy określono zgodność między obserwatorami stosującymi LR-TR do kategoryzacji badań TK oceniając homogenną grupę pacjentów z HCC leczonych TACE. Badanie potwierdziło wysoką zgodność między obserwatorami w kategoryzacji zmian LR-viable i LR-nonviable, niemniej jednak wskazując na zasadność interwencji mających na celu podniesienie powtarzalności oceny kategorii LR-equivocal oraz jej składowych.

## Streszczenie w języku angielskim

### LI-RADS system in the minimally invasive treatment of hepatocellular carcinoma

#### Introduction

The treatment response algorithm (LR-TR) is part of the LI-RADS system and is used to evaluate imaging studies of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with minimally invasive locoregional therapies. The LR-TR uses a number of imaging features to classify treatment response into one of three main categories: 1) LR-viable (residual active tumor tissue), 2) LR-nonviable (desired treatment outcome) and 3) LR-equivocal. Transarterial chemoembolization (TACE) is a type of minimally invasive therapy that is frequently used in patients with unresectable HCC. Despite the widespread use of the LR-TR in clinical practice, it is not clear whether the response categories correlate with the long-term outcomes following minimally invasive transarterial therapies. Moreover, there is a lack of data on the inter-observer agreement using the LR-TR in patients with HCC treated with TACE. This doctoral dissertation aims to broaden current knowledge of the usefulness of the LR-TR in the field of minimally invasive transarterial therapies.

**Publication 1** - Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study - *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2021 Dec;147(12):3673-3683.

In this paper, the initial response to TACE therapy, expressed in terms of the LR-TR categories, was examined as a potential predictor of long-term patient outcomes. In this retrospective cohort study the data of 302 consecutive patients treated with TACE was analyzed. Two independent experienced radiologists assessed the LR-TR categories following the first treatment cycle, while a third radiologist re-assessed divergent results. The final analysis included 99 treatment-naïve HCC patients who were treated with TACE. Overall survival (OS) was the primary endpoint of the study and the Cox proportional hazard model was used for multivariate outcome analyses.

Median OS in the initial LR-viable, LR-equivocal and LR-nonviable response groups were 27, 27 and 73 months, respectively ( $p < 0.01$ ). Preliminary analysis showed a significant correlation between initial LR-viable treatment response and shorter OS (HR 3.76,  $p < 0.01$ ).



However, the multivariate analysis that took into account other significant OS predictors (namely HCC stage, best overall LR-TR response, albumin level and presence of systemic treatment) did not confirm such a correlation (HR 0.98,  $p = 0.97$ ). Of note, the group of patients with LR-equivocal initial response was assumed to be too small to draw conclusions. Overall, this analysis indicates that the initial LR-TR response category is not an independent predictor of overall survival in patients treated with TACE, and poor outcomes of HCC patients who did not achieve a LR-nonviable response after the initial treatment cycle may be due to unfavorable baseline characteristics (namely advanced HCC stage and poor liver function status).

**Publication 2** - Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization - *Abdominal Radiology* 2022; 47(1): 115–122.

This analysis, for the first time, established inter-observer agreement using the LR-TR in the categorization of computed tomography (CT) examinations of a homogeneous group of HCC patients undergoing minimally invasive trans-arterial therapy. Two radiologists retrospectively assessed 112 CT studies and evaluated LR-TR after TACE therapy. Inter-observer agreement in the categorization of distinct LR-TR features and final response categories was assessed, while inter-observer agreement was assessed using Cohen's kappa coefficient.

Detailed analysis showed that the LR-TR provides a high degree of inter-observer agreement on the categorization of the presence of arterial phase hyperenhancement ( $\kappa=0.79$ ; 95% CI 0.67–0.90) and the washout feature ( $\kappa=0.69$ ; 95% CI 0.56–0.83), resulting in a highly reproducible assessment of the LR-viable and LR-nonviable categories ( $\kappa=0.78$ ; 95%CI 0.67-0.90 and  $\kappa=0.80$ ; 95%CI 0.68-0.92, respectively). Conversely, for the LR-equivocal category, inter-observer agreement was relatively low ( $\kappa=0.25$ ; 95%CI 0.02-0.49), suggesting a need to refine the criteria to improve inter-observer agreement.

## **Conclusion**

In this dissertation, the correlation between the initial LR-TR response following TACE sessions and long-term treatment outcomes was investigated. The analysis showed that the initial LR-TR category is not an independent predictor of patient outcomes, and other predictors, such as baseline tumor burden or overall best radiological response, are more useful in this regard. Furthermore, for the first time, inter-observer agreement was evaluated using the

LR-TR to categorize CT scans of patients undergoing TACE. The study confirmed high agreement in the categorization of LR-viable and LR-non-viable observations. Nevertheless, future studies may benefit from simplifying or clarifying LR-equivocal response criteria and its components in order to improve inter-reader agreement.

## Wstęp

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby i stanowi istotne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia, biorąc pod uwagę jego wysoką śmiertelność i rosnącą zachorowalność [1]. Zdecydowana większość HCC występuje na podłożu marskości wątroby – końcowego etapu przewlekłego procesu spowodowanego różnymi czynnikami uszkodzającymi komórki wątrobowe, takimi jak np. wirusy hepatotropowe (np. HBV czy HCV), nadużywanie alkoholu lub niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby [2]. Pacjenci z HCC stanowią bardzo heterogenną grupę, zarówno pod względem strategii leczenia, jak i rokowania [3, 4]. Strategia postępowania w tej grupie pacjentów, a także wyniki ich leczenia, zależą od wielu różnych czynników, m. in. stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, podłoża choroby wątroby oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta [5, 6]. Radiolodzy obok chirurgów odgrywają kluczową rolę w terapii pacjentów z HCC - biorąc udział zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu tego nowotworu. Co ciekawe, rozpoznanie HCC jest stawiane zwykle na podstawie obecności charakterystycznych cech w badaniach obrazowych, które pozwalają postawić prawidłową diagnozę z bardzo dużą czułością i swoistością. HCC jest jednym z nielicznych wyjątków w onkologii, gdzie do postawienia precyzyjnej diagnozy wystarczają jedynie odpowiedni kontekst kliniczny oraz badania obrazowe, bez konieczności potwierdzenia histopatologicznego przed włączeniem leczenia [7]. Niemniej jednak w niektórych przypadkach postawienie właściwego rozpoznania na podstawie tych kryteriów nie jest możliwe. W takich sytuacjach przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest biopsja, gdzie radiolodzy również odgrywają istotną rolę, dzięki możliwości zastosowania technik obrazowania do wykonywania małoinwazyjnych biopsji przezskórnych [8]. Opcje terapeutyczne u pacjentów z HCC obejmują przeszczepienie wątroby, resekcje wątroby, leczenie lokoregionalne oraz chemioterapię i immunoterapię [9]. Bardzo często poszczególne modalności leczenia przeplatają się ze sobą i są uznawane za komplementarne.

Leczenie chirurgiczne, a dokładniej resekcja lub przeszczepienie wątroby, są metodami leczenia dającymi szansę na całkowite wyleczenie HCC, pod warunkiem odpowiednio niskiego stopnia zaawansowania choroby nowotworowej [10, 11]. Niestety, tylko ok. 20% pacjentów w momencie rozpoznania kwalifikuje się do definitywnego leczenia HCC, głównie ze względu na duże wyjściowe zaawansowanie nowotworu oraz towarzyszącą istotną dysfunkcję wątroby. Pacjenci z nieoperacyjnym rakiem wątroby są zazwyczaj leczeni przy pomocy tzw. terapii

lokoregionalnych – małoinwazyjnych zabiegów wykonywanych pod kontrolą badań obrazowych i stosowanych w przypadku guzów ograniczonych do wątroby [12, 13]. Terapie lokoregionalne HCC mają tę zaletę, że są mniej obciążające dla organizmu niż terapie ogólnoustrojowe lub leczenie chirurgiczne, dzięki czemu stanowią alternatywną opcję terapeutyczną u pacjentów, którzy nie są kandydatami do operacji. Wybór optymalnej opcji leczenia lokoregionalnego HCC zależy od kilku czynników, w tym wielkości guza, ilości jego ognisk, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i stopnia upośledzenia funkcji wątroby. Do najczęściej stosowanych w leczeniu HCC terapii lokoregionalnych należą zabiegi przeztętnicze i ablacje [14].

Małoinwazyjne zabiegi przeztętnicze są obecnie standardem postępowania u pacjentów z dużym lub wieloogniskowym HCC, stosunkowo zachowaną czynnością wątroby, dobrym ogólnym stanem zdrowia oraz brakiem obecności naciekania dużych naczyń ani ognisk pozawątrobowych [12, 15]. W przypadku HCC leczenie przeztętnicze ma na celu przede wszystkim wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów (OS) i powszechnie uważa się, że w monoterapii nie jest w stanie doprowadzić do całkowitego wyleczenia choroby nowotworowej. W niektórych przypadkach terapię przeztętniczną stosuje się w celu obniżenia stopnia zaawansowania HCC, pozwalając na leczenie chirurgiczne pacjentów niekwalifikujących się wyjściowo do operacji, lub służy jako terapia pomostowa dla pacjentów oczekujących na przeszczepienie wątroby. Istnieją cztery główne typy terapii przeztętnicznych: embolizacja przeztętnicza (TAE), chemoembolizacja przeztętnicza (TACE), embolizacja przy pomocy mikrosfer uwalniających lek (DEB-TACE) i przeztętnicza radioembolizacja (TARE) [16]. TAE polega na zamknięciu dopływu krwi tętniczej do guza stosując materiał embolizacyjny taki jak np, lipiodol, mikrocząsteczki lub spongostan [17]. Selektywna embolizacja naczyń tętniczych zaopatrujących guz ma na celu wywołanie jego niedokrwienia oraz zaburzenie metabolizmu komórkowego, co w konsekwencji skutkuje indukcją śmierci komórek nowotworowych. Co istotne, prawidłowy miąższ wątroby jest względnie chroniony przed niedokrwieniem, ponieważ prawidłowe hepatocyty, w przeciwieństwie do komórek HCC, posiadają podwójne unaczynienie, otrzymując większość swojego ukrwienia z układu wrotnego, nie z tętnic wątrobowych. TACE to modyfikacja TAE w której oprócz embolizacji tętnic guza podawana jest również selektywnie chemioterapia, zwykle w formie emulsji zawieszonyj w gęstym środku kontrastowym zwanym lipiodolem [18]. Uważa się, że działanie cytotoksyczne środków chemioterapeutycznych wspomaga synergistycznie proces niedokrwienia spowodowany przez embolizację, co ostatecznie prowadzi do bardziej efektywnej martwicy komórek guza oraz

poprawy wyników leczenia. Odmianą TACE jest DEB-TACE w którym jako nośnik chemioterapeutyku stosuje się mikrosfery, które uwalniają lek w docelowych tkankach [19]. Zupełnie inną odmianą małoinwazyjnego leczenia przektętniczego jest TARE [20, 21]. Metoda ta polega na selektywnym podaniu do tętnic zaopatrujących nowotwór mikrocząsteczek wypełnionych związkim radioaktywnym emitującym promieniowanie. Pozwala to na koncentrację w guzie promieniowania niszczącego komórki nowotworowe, tym samym relatywnie oszczędzając zdrowe tkanki.

Inną często stosowaną grupą metod leczenia lokoregionalnego HCC stanowią ablacje - minimalnie inwazyjne procedury, które prowadzą do wybiórczego niszczenia docelowych tkanek [22]. W przypadku HCC przeprowadzane są najczęściej przezskórne ablacje termiczne, w których stosuje się energię dostarczaną selektywnie do guza powodując jego niszczenie. Ablację można przeprowadzić na przykład za pomocą fal radiowych, mikrofal, lasera lub ew. krioterapii (ochładzając tkanki) [23]. Są to metody stosowane najczęściej w przypadku pojedynczych lub mało licznych i zarazem niewielkich ognisk HCC, których nie można usunąć chirurgicznie. Co istotne, ablacja stanowi niejako wyjątek wśród metod leczenia lokoregionalnego, jako że może prowadzić do całkowitego wyleczenia HCC, szczególnie w niewielkich, mało licznych zmianach o średnicy do 2-3 cm [24].

Wczesna diagnoza choroby nowotworowej ma kluczowe znaczenie dla skuteczności leczenia, dlatego pacjenci z czynnikami ryzyka rozwoju HCC poddawani są rutynowej kontroli obrazowej w celu wczesnego wykrycia ognisk choroby. Istnieje kilka systemów stosowanych do oceny badań obrazowych pacjentów z grup ryzyka HCC. Jednym z algorytmów oceny stosowanych w tej grupie pacjentów jest system Liver Imaging Reporting and Data Systems (LI-RADS), szeroko stosowany zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach naukowych [25]. System LI-RADS to wystandaryzowany algorytm oceny badań obrazowych, takich jak obrazowanie rezonansu magnetycznego (MRI), tomografia komputerowa (TK), czy ultrasonografia z zastosowaniem środków kontrastowych, u pacjentów z grupy ryzyka rozwoju HCC. Kryterium niezbędnym do stosowania LI-RADS u konkretnego pacjenta jest występowanie u niego marskości wątroby, zakażenia HBV lub ew. potwierdzonej obecności HCC (obecnie lub w przeszłości). Celem LI-RADS jest standaryzacja jakości i powtarzalności charakterystyki zmian w wątrobie, co prowadzi do podnoszenia jakości diagnostyki i w rezultacie poprawy wyników leczenia HCC. LI-RADS wspomaga również komunikację między podmiotami świadczącymi opiekę zdrowotną poprzez ujednoczenie terminologii, ułatwiając zrozumienie i porównywanie wyników badań obrazowych.

Algorytm odpowiedzi na leczenie należący do LI-RADS (LR-TR) jest stosunkowo nowym systemem stosowanym do oceny badań obrazowych pacjentów z HCC poddawanych leczeniu lokoregionalnemu [26]. LR-TR powstał jako rozszerzenie systemu LI-RADS i został szybko wdrożony do zastosowań klinicznych i naukowych. Algorytm ten wykorzystuje badania obrazowe, a dokładniej wielofazowe MRI lub CT, do oceny wielkości oraz wzorców wzmocnienia kontrastowego leczonych ognisk HCC, zwanych “obserwacjami”. Najważniejszą cechą związaną z obecnością resztkowego “żywoznego” HCC po leczeniu lokoregionalnym jest obecność wzmocnienia kontrastowego w fazie tętnicznej, co jest uwzględniane również w alternatywnych systemach stosowanych do oceny odpowiedzi na leczenie, np. modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST) lub kryteriach World Health Organisation (WHO) [27, 28]. Jedną z kluczowych różnic wyróżniających LR-TR na tle innych systemów jest zaliczanie wypłukiwania kontrastu w późniejszych fazach badania jako kolejnego kryterium „żywołności” guza [29]. LR-TR pozwala na przypisanie leczonych zmian do jednej z trzech głównych kategorii odpowiedzi na leczenie: 1) LR-viable (zmiana “żywotna”), 2) LR-nonviable (zmiana “nieżywotna”) oraz 3) LR-equivocal (obserwacja “niejednoznaczna”). Istnieje jeszcze czwarta kategoria - LR-nonevaluable (zmiany niepodlegające ocenie) - która jest zarezerwowana dla leczonych ognisk, których nie można ocenić z powodów technicznych lub braku badania obrazowego. Poszczególne kategorie odpowiedzi różnią się proponowaną strategią dalszego postępowania, jednakże zalecenia te nie są poparte danymi o wysokiej jakości i istnieje potrzeba dodatkowych badań poświęconych temu zagadnieniu. Co istotne, kategoria LR-viable uznawana jest za niepowodzenie terapii oraz wymaga dalszego leczenia, natomiast zalecenia dla pozostałych kategorii są wspólne – pacjentów tych zaleca się poddać ponownej kontroli w badaniu obrazowym po czasie nie dłuższym niż 3 miesiące. Zalecenia te, w szczególności dla kategorii niejednoznacznej, wydają się być kontrowersyjne i wymagają weryfikacji.

Pierwotnym założeniem LR-TR jest ujednoczenie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie lokoregionalne do celów klinicznych i naukowych, a także usprawnienie komunikacji między pracownikami ochrony zdrowia. Jednakże pomimo rosnącej ilości publikacji naukowych dotyczących LR-TR, brakuje danych odnośnie zgodności między obserwatorami przy opisywaniu badań obrazowych wykorzystując ten system oceny. Wiedza na temat powtarzalności oceny z wykorzystaniem LR-TR opiera się głównie na badaniach z wykorzystaniem heterogennych grup pacjentów, co zostało podkreślone w niedawno przeprowadzonej metaanalizie [30]. Badanie wykazało ogólną wysoką zgodność między

obserwatorami wykorzystującymi LR-TR do oceny badań obrazowych. Niemniej jednak autorzy wskazali na zróżnicowane stopnie powtarzalności oceny w poszczególnych publikacjach, przy czym wnioskowanie było znacznie ograniczone przez różnorodność metod obrazowania włączonych do metaanalizy oraz zbiorczą ocenę publikacji dotyczących różnych typów zabiegów lokoregionalnych [31]. W szczególności brakuje danych naukowych określających powtarzalność wykorzystania LR-TR do oceny TK pacjentów poddawanych TACE, co wskazuje na potrzebę przeprowadzenia dodatkowych badań na ten temat. W teorii niska powtarzalność oceny badań obrazowych w takich scenariuszach może skutkować niespójnymi lub błędnymi diagnozami, prowadzącymi do suboptymalnych decyzji terapeutycznych wraz z ich potencjalnie szkodliwymi następstwami. Obecne w tej rozprawie analizy wypełniają tę lukę, zapewniając dane określające powtarzalność kategoryzacji badań TK przez niezależnych obserwatorów korzystających z LR-TR, przy czym analiza została przeprowadzona na jednolitej grupie pacjentów z HCC poddawanych TACE [32].

Od czasu swojego powstania system LI-RADS został szybko zaadoptowany do praktyki klinicznej i jest obecnie coraz chętniej stosowany w ośrodkach na całym świecie. Jego rozszerzenie w postaci LR-TR oferuje unikalne możliwości poprawy strategii leczenia lokoregionalnego pacjentów z HCC, ale nadal wymaga dogłębnego zbadania swoich możliwości diagnostycznych i ograniczeń [33]. Ostatnie badania pokazały, że wyrażona w kryteriach LR-TR ocena ognisk HCC, leczonych zarówno przy pomocy ablacji jak i TACE, koreluje z obecnością „żywej” tkanki HCC w materiale patomorfologicznym [34, 35]. Chociaż LR-TR dostarcza informacji o statusie „żywności” zmian poddawanych leczeniu lokoregionalnemu i wspomaga proces wyboru optymalnej strategii postępowania terapeutycznego, niewiele wiadomo o jego przydatności w predykcji odległych wyników leczenia. W konsekwencji nieco wolniej niż w praktyce klinicznej LR-TR zdobywa zwolenników w badaniach klinicznych oceniających odległe punkty kontrolne leczenia. Jest to częściowo spowodowane faktem, że oprócz systemu LI-RADS istnieją także alternatywne algorytmy służące do oceny odpowiedzi na leczenie pacjentów z HCC, np. kryteria WHO lub mRECIST [36, 37]. Co istotne, poprzednie analizy wykazały, że odpowiedź na leczenie TACE, wyrażona zarówno według kryteriów WHO, jak i mRECIST, może służyć jako predyktor całkowitego czasu przeżycia (OS) pacjentów z HCC [27]. Niemniej jednak wyniki jednego z ostatnich badań sugerują, że LR-TR również może być przydatny do predykcji OS, jednak badanie to było przeprowadzone na grupie pacjentów z HCC poddawanych ablacji [38]. Do tej pory nie przeprowadzono analogicznych badań wykorzystujących LR-TR w celu predykcji

wyników odległych w grupie pacjentów leczonych przy pomocy TACE. Biorąc powyższe pod uwagę, zapewnienie takich danych może pomóc udoskonalić obecny stan wiedzy oraz zwiększyć udział systemu LI-RADS w ocenie odpowiedzi na leczenie lokoregionalne w badaniach klinicznych.



## **Założenia i cel pracy**

Istnieje kilka niejasności związanych ze stosowaniem systemu LI-RADS do oceny badań obrazowych pacjentów poddawanych małoinwazyjnemu leczeniu przektętniczemu. Pomimo potwierdzenia w poprzednich badaniach korelacji pomiędzy kategoriami LR-TR i obecnością pozostałych po leczeniu „żywoonych” komórek HCC w materiale patomorfologicznym, nie jest jasne czy poszczególne grupy odpowiedzi pozwalają na predykcję odległych wyników leczenia. Co więcej, nie wiadomo jak wysoką powtarzalnością cechuje się LR-TR stosowany przez niezależnych obserwatorów do oceny badań TK w tej grupie pacjentów. Biorąc pod uwagę coraz częstsze stosowanie algorytmu LR-TR będącego częścią systemu LI-RADS, głównym założeniem pracy było dostarczenie brakujących danych dotyczących jego przydatności w praktyce klinicznej, co zostało przeprowadzone w dwóch etapach. Po pierwsze, zbadano czy wstępna odpowiedź na leczenie przektętnicze wyrażona w kryteriach LR-TR koreluje z OS w grupie pacjentów z HCC poddawanych leczeniu TACE. Następnie zbadano zgodność między niezależnymi obserwatorami w ocenie badań TK przy użyciu LR-TR w tej grupie pacjentów.



# Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study

Krzysztof Bartnik<sup>1,2</sup> · Joanna Podgórska<sup>2</sup> · Grzegorz Rosiak<sup>2</sup> · Krzysztof Korzeniowski<sup>2</sup> · Jakub Giziński<sup>2</sup> · Michał Sajdek<sup>2</sup> · Tadeusz Wróblewski<sup>3</sup> · Krzysztof Zieniewicz<sup>3</sup> · Paweł Nyckowski<sup>4</sup> · Olgierd Rowiński<sup>2</sup>

Received: 23 January 2021 / Accepted: 16 March 2021 / Published online: 28 March 2021 © The Author(s) 2021

## Abstract

**Purpose** Treatment response following transarterial chemoembolization (TACE) is frequently evaluated with Liver Imaging Reporting and Data System Treatment Response (LR-TR) algorithm, but its association with patients' outcomes is not supported in the literature. The purpose of this study was to provide such data.

**Methods** A retrospective analysis of 99 TACE patients with stage A/B hepatocellular carcinoma according to Barcelona-Clinic Liver Cancer staging system was performed. Two radiologists assessed LR-TR, while a third radiologist re-assessed divergent results. Overall survival (OS) and time to disease progression (TTP) were the primary endpoints of the study, while the Cox proportional hazard model was used for outcome analyses.

**Results** Interobserver agreement was substantial between the two readers with  $\kappa = 0.69$  (95% CI 0.58–0.81). The median OS in viable, equivocal, and non-viable groups were 27, 27, and 73 months, respectively ( $p < 0.001$ ). However, after adjustment for confounding factors, there was no significant association between initial viable response and OS (HR 0.98 [95% CI 0.37–2.63],  $p = 0.97$ ), while equivocal response remained statistically significant (HR 3.52. [95% CI 1.27–9.71],  $p = 0.015$ ). No significant association was noted when viable and equivocal groups were analyzed in aggregate (HR 1.03 [95% CI 0.4–2.4],  $p = 0.96$ ). The median TTP did not differ between non-viable and viable groups (23 vs 18 months, respectively;  $p = 0.98$ ). None of the analyzed predictors was associated with TTP.

**Conclusion** Initial LR-TR response was not an independent predictor for OS nor TTP. The preliminary results suggest the necessity for more aggressive management of equivocal patients.

**Keywords** LI-RADS · Treatment response · TACE · HCC · Outcomes · Survival · Progression

## Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) represents an emerging challenge for health care providers given its increasing incidence and high mortality (Dimitroulis et al. 2017). Among various treatment modalities, transarterial chemoembolization (TACE) is frequently used as the initial treatment in patients with unresectable HCC (Llovet et al. 2002; Marrero et al. 2018). To correctly evaluate treatment response, experienced health care providers are needed, which almost always need to be supported by a series of imaging examinations and laboratory tests (Mehta 2020). To standardize interpretation, several treatment response algorithms are available including the WHO and mRECIST criteria (Bruix et al. 2001; Fomer et al. 2009; Lencioni and Llovet 2010). Given the increasing use of TACE and ablations, great

✉ Joanna Podgórska  
jpodgo@gmail.com

<sup>1</sup> Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Second Department of Radiology, Medical University of Warsaw, Ul. Banacha 1a, 02-097 Warsaw, Poland

<sup>3</sup> Department of General, Transplant and Liver Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>4</sup> Department of General, Gastroenterological and Oncological Surgery, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

investments have been made in the development of robust, more effective algorithms to evaluate response to locoregional therapies. This has led to the development of the HCC-specific treatment response algorithm (LR-TR), as an expansion of the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS), aimed specifically at assessing response after HCC locoregional therapy (Chaudhry et al. 2020a). The LI-RADS is currently the most popular system of lesion classification in CT and MRI studies in patients with increased risk of HCC (Chernyak et al. 2018; Kim et al. 2019; Aslam et al. 2020a; Rosiak et al. 2018b). There are many studies showing the high specificity and sensitivity of LI-RADS for HCC reporting (Rosiak et al. 2018a; Furlan 2019).

The LR-TR was primarily designed to increase inter-reader agreement in reporting and improve decision-making processes (Voizard et al. 2019a). It is a relatively new algorithm that offers new opportunities to further improve HCC patient care, but still requires in-depth research (Aslam et al. 2020b; Do and Mendiratta-Lala 2020). Previous studies have shown that tumor response after TACE (assessed using the mRECIST or WHO criteria) is associated with patient outcomes/overall survival (Shim et al. 2012). Considering that the LR-TR has not yet been shown to be a useful predictor of patient outcomes following TACE, other systems are currently more frequently used to assess treatment response in the clinical trial setting (Nishino et al. 2010; Meng et al. 2018; Vogel et al. 2018).

The purpose of this study is to assess the initial LR-TR algorithm response as a potential predictor of outcomes in patients who are not candidates for resection or transplantation and who are undergoing repeated TACE sessions as HCC therapy. Overall survival and time to disease progression were analyzed as the main outcome variables.

## Materials and methods

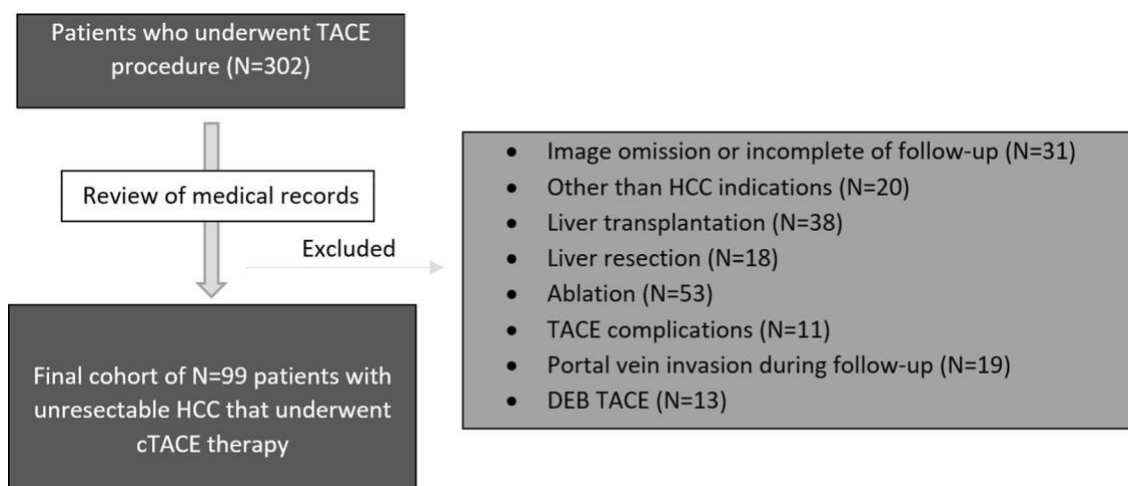
In this retrospective, single-centre study we analyzed the data of patients who underwent TACE as first line therapy. The first primary endpoint was overall survival; the second primary endpoint was time to progression in patients who achieved a favorable treatment response. Approval for the study was obtained from the local Institutional Ethical Committee of Human Experimentation and the study was performed in accordance with the current version of the Declaration of Helsinki.

### Study population

A search of the internal database was performed for patients undergoing TACE between March 3, 2016 and January 26, 2018. Three radiologists reviewed the records and imaging via the picture archiving and communication system (PACS). Figure 1 shows a summary of the inclusion and exclusion criteria and the final study population.

The inclusion criteria were as follows: (1) patients had at least one index HCC lesion confirmed by imaging or pathology; (2) patients were undergoing TACE as initial HCC therapy; (3) patients had good liver function (i.e., Child-Pugh A or B), without the presence of vascular tumor thrombus or metastatic disease; and (4) patients had an available dynamic contrast enhanced CT or MRI liver examination within 90 days after the first TACE cycle.

A total of 203 patients were excluded based on the following criteria: (1) other (non-TACE) HCC-specific treatment including ablation or resection before TACE or during follow-up period; (2) liver transplantation before procedure or during follow-up period; (3) history of malignant neoplasm



**Fig. 1** Flowchart of study population enrollment

other than HCC; (4) uncontrolled functional or metabolic disease before the procedure or during the follow-up period (including portal vein thrombosis); (5) TACE complications (e.g., significant post-procedural liver decompensation); and (6) incomplete clinical and follow-up data.

All patients underwent a series of laboratory examinations before the initial TACE session, including a liver function panel. The following variables were analyzed: age, sex, underlying etiology of chronic liver disease, serum total bilirubin, albumin, creatinine, international normalized ratio (INR),  $\alpha$ -fetoprotein level, Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) stage, and Child–Pugh–Turcotte (CPT) score. The diagnosis of HCC was made using imaging criteria (LI-RADS).

### TACE technique

All patients underwent standard conventional TACE procedures. After obtaining femoral access, angiographic runs were performed to confirm hepatic and tumoral blood supply. Vessels feeding target lesions were selectively catheterized with a microcatheter and 20–40 mL of a mixture of lipiodol and doxorubicin in a 1:1 ratio was slowly injected until arterial flow stasis was observed.

TACE was repeated after 4–6 weeks when indicated and feasible. A standard embolization cycle consisted of two (or three, if indicated) TACE sessions and subsequent CT/MRI work-up. One patient had only one TACE procedure before the first treatment response (LR-TR) assessment.

### Postprocedural work-up and follow-up

All patients underwent a multiphase CT (or optional MRI study) between 30 and 90 days after completion of the TACE cycle as recommended by the LR-TR guidelines (Chernyak et al. 2018). Image sections were acquired using a multi-slice CT scanner with non-ionic contrast medium during the precontrast phase, the late arterial phase, the portal venous phase, and the equilibrium phase. All imaging examinations were compliant with LI-RADS 2018 technical recommendations. If a favorable treatment response with no viable tumor tissue was visualized after the TACE cycle, patients were followed up by serial imaging and measurements of serum  $\alpha$ -fetoprotein concentration until HCC recurrence. If a viable tumor was present during follow-up, a multidisciplinary team meeting was held for consensus regarding management and further treatment options.

### Imaging analysis

Two independent reviewers (with 5 years' and 8 years' experience in liver imaging, respectively) evaluated post-treatment images. Both observers were informed that study patients

had undergone TACE for HCC but were blinded to the clinical, laboratory, and survival data. All imaging features were analyzed according to the LR-TR (LI-RADS v. 2018) and recorded by the two radiologists. Another radiologist with 11 years' experience of liver imaging re-evaluated any discordant results and drew the final conclusion.

All patients were divided into three subgroups according to the LR-TR, with response defined as follows:

- 1.\ LR-TR non-viable—no arterial phase hyperenhancement (APHE) and/or the presence of expected treatment-specific enhancement pattern.
- 2.\ LR-TR equivocal—atypical enhancement pattern, not meeting criteria for non-viable or viable category.
- 3.\ LR-TR viable—APHE or washout appearance or enhancement similar to pretreatment.

If a patient had more than one observation, each representing different responses, the final response category was reported in aggregate by choosing the one reflecting the less favorable response. In patients who did not achieve an initial non-viable response, the subsequent overall treatment response was defined using pre-existing radiology reports, with lack of tumoral enhancement as a criterion of favorable treatment response.

The date of the first TACE procedure was adopted as an index day. The end of the follow-up period was defined as the time of death or last clinical follow-up (September 24, 2020). In patients who achieved a favorable treatment response, time to progression was defined as the interval between achieving non-viable tumor status and the date of reported progression.

### Statistical analysis and artwork

Statistical analyses were performed using SAS software (Statistical Analysis System version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Categorical variables are shown as counts and percentages. The kappa coefficient ( $\kappa$ ) was used to assess the interobserver agreement for LR-TR responses. Fisher's exact and Kruskal–Wallis tests were used to compare differences between study subgroups. In addition, we used the Kaplan–Meier method together with the log-rank and Peto–Peto–Prentice tests with Šidák correction to compare differences between survival curves. A Cox proportional hazard model was used for univariate and multivariate survival analyses.

## Results

### Demographics

Patients' baseline characteristics are shown in Table 1. The final study cohort consisted of 99 patients (27 women and 72 men); the median patient age was 66 years (IQR 59–73; range 25–88). The majority of patients had preserved liver

**Table 1** Demographic and clinical characteristics of patients

Baseline characteristic	No. of patients	(%) Or median, (range)
Age, years		
Median	67 (59–73)	(25–88)
< 60	31	30.10
> 60	67	68.37
Gender		
Male	72	72.73
Female	27	27.27
Chronic liver disease etiol-		
Ogy		
Viral	55	53
Alcoholic	26	25
Mixed	4	4
Other	18	18
CPT class		
A	87	87.88
B	12	12.12
BCLC stage		
A	51	51.52
B	48	48.48
Serum AFP		
< 200 ng/mL	71	71.72
≥ 200 ng/mL	28	28.28
Albumin, g/L		4.1 (2.5–5.2)
Creatinine, mg/dL		0.87 (0.54–1.56)
Total bilirubin, umol/L		0.95 (0.24–5.6)
INR		1.15 (0.91–2.45)
ALT, IU/L		49 (12–348)
AST, IU/L		57.0 (20–408)
Number of TACE proce-		3 (1–11)
Dures		
1	1	01.01
2	40	40.40
3	21	21.21
> 3	37	37.37
Sorafenib		
No	81	81.82
Yes	18	18.18

CPT Child–Pugh–Turcotte, BCLC Barcelona–Clinic Liver Cancer, INR international normalized ratio, AFP  $\alpha$ -fetoprotein, ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransaminase

function (CPT A, 87%), and 48 (48%) had intermediate stage (B) HCC according to the BCLC staging. In total, 28 (28%) patients had baseline  $\alpha$ -fetoprotein levels greater than 200 ng/mL. After disqualification from further locoregional treatment, 18 (18%) individuals were subsequently treated with sorafenib.

### TACE outcomes and LR-TR responses

A median of two TACE sessions (1–3) were performed before assessment of the first cycle response. Initial post-embolization imaging examinations were performed using CT in 94 (94%) patients, whereas 6 (6%) patients underwent MRI. Inter-reader agreement showed substantial correlation between the two readers using LR-TR ( $\kappa = 0.69$ ; 95% CI 0.58–0.81). Table 2 shows the interobserver agreement between the two readers and the final conclusion after re-evaluation of divergent results by the third radiologist. Six patients could not be definitively characterized and fell into the LR-TR equivocal category. Table 3 shows pretreatment patient characteristics in subgroups defined by consensus LR-TR response. These subgroups differed significantly in terms of BCLC stage, baseline albumin concentration, aspartate aminotransferase (AST) level and proportion of patients included in the sorafenib program. At the time of first check-up and re-evaluation by the multidisciplinary team, 58 (59%) individuals had not achieved the desired treatment response. Embolization sessions were sufficient to achieve a favorable response in 18 (31%) of these patients. Ultimately, repeated TACE sessions were sufficient to achieve a favorable treatment response in a total of 59 (60%) of the 99 patients.

### Comparison of endpoints according to LR-TR responses

#### Survival analysis

The median follow-up duration was 29 months (IQR 17–38; 4–81). At the time of analysis 59 (60%) of the patients had died and 40 (40%) patients were censored (with vital status ascertained at the time of last follow-up).

Figure 2 shows the Kaplan–Meier survival curves of patients using the LR-TR criteria. The median survival times in viable, equivocal, and non-viable groups were 27, 27, and 73 months, respectively ( $p < 0.001$ ). The Peto–Peto–Prentice test with Šidák correction for multiple comparisons showed a significant difference in overall survival between the LR-TR non-viable, and viable groups ( $p < 0.001$ ) and between the non-viable and equivocal groups ( $p < 0.001$ ). Overall survival differed between the viable and equivocal

**Table 2** Interobserver agreement between the two readers and the final conclusion after re-evaluation of divergent results by the third radiologist using LR-TR (LI-RADS v. 2018)

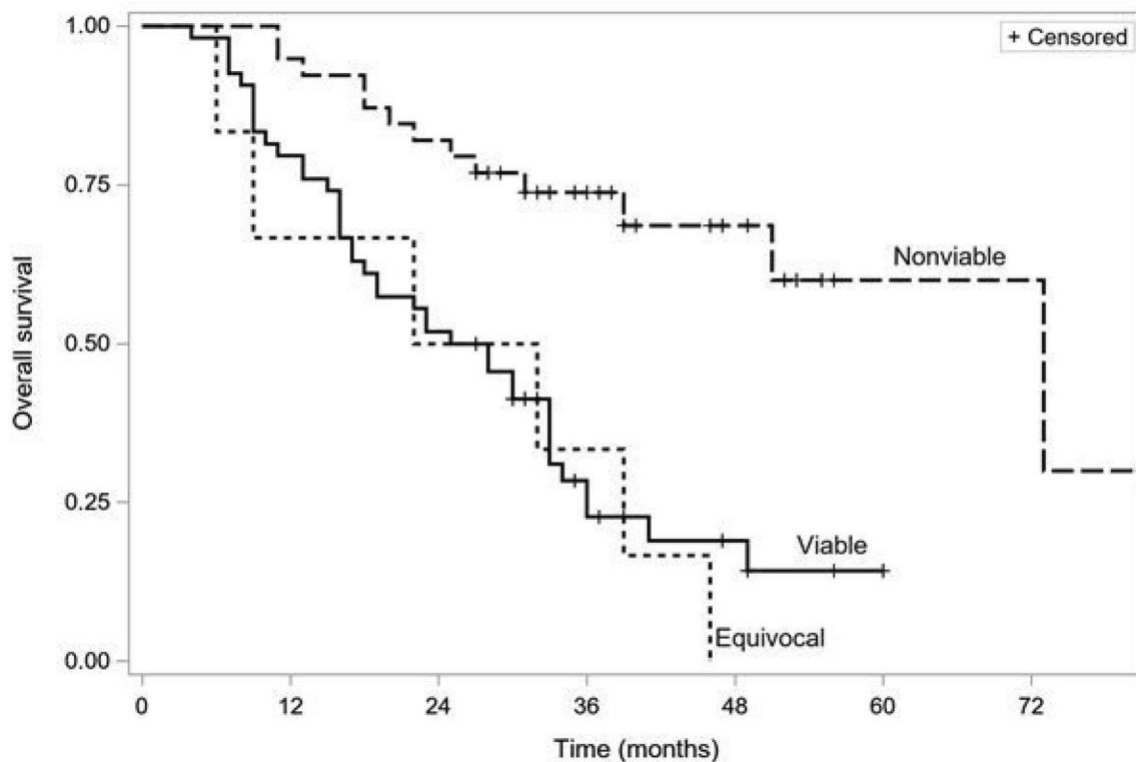
Reader 2	Reader 1			Total	
	Nonviable	Equivocal	Viable		
Nonviable	34 (34.4%)	4 (4.04%)	1 (1.01%)	39	(39.39%)
Equivocal	6 (6.06%)	3 (3.03%)	5 (5.05%)	14	(14.4%)
Viable	0 (0%)	2 (2.02%)	44 (44.44%)	46	(46.46%)
Total	40 (40.40%)	9 (9.09%)	50 (50.51%)	99	(100%)
Final LR-TR category				No. patients	
Nonviable				39	(39.39%)
Equivocal				6 (6.06%)	
Viable				54	(54.55%)
Total				99	(100%)

**Table 3** Pretreatment patient characteristics in subgroups defined by LR-TR algorithm

Baseline characteristic	Nonviable	Equivocal	Viable	<i>p</i>
	39 (39.39%)	6 (6.06%)	54 (54.55%)	
Age, years				
< 60	14 (35.9%)	3 (50%)	15 (27.78%)	0.4115
> 60	25 (64.1%)	3 (50%)	39 (72.22%)	
Gender				
Male	28 (71.79%)	5 (83.33%)	39 (72.22%)	0.0622
Female	11 (28.21%)	1 (16.67%)	15 (27.78%)	
CPT class				0.16
A	37 (94.87%)	5 (83.33%)	45 (83.33%)	
B	2 (5.13%)	1 (16.67%)	19 (16.67%)	
BCLC stage				
A	32 (82.05%)	3 (50%)	16 (29.63%)	<b>&lt; 0.0001</b>
B	7 (17.95%)	3 (50%)	38 (70.37%)	
Serum AFP				
< 200 ng/mL	31 (79.49%)	4 (66.67%)	36 (66.67%)	<b>0.0249</b>
≥ 200 ng/mL	8 (20.51%)	2 (33.33%)	18 (33.33%)	
Albumin, g/L	4.3 (3–5.2)	3.78 (2.5–4.9)	3.95 (2.7–5.0)	<b>0.0295</b>
Creatinine, mg/dL	0.91 (0.54–1.38)	0.77 (0.65–1.16)	0.74 (0.56–1.56)	0.4046
Total bilirubin, umol/L	0.76 (0.24–4.04)	1.46 (0.51–2.18)	1.03 (0.56–1.56)	0.1689
INR	1.16 (0.92–2.45)	1.15 (1.04–1.29)	1.15 (0.91–1.66)	0.9015
ALT, IU/L	49 (19–303)	56 (20–85)	53.5 (12–348)	0.8272
AST, IU/L	46 (20–243)	54 (32–129)	64 (21–408)	0.0356
Number of TACE procedures				
1	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.85%)	0.3093
2	22 (56.41%)	2 (33.33%)	16 (29.63%)	
3	8 (20.51%)	1 (16.67%)	12 (22.22%)	
> 3	9 (23.08%)	3 (50%)	25 (46.3%)	
Sorafenib				
No	38 (97.44%)	5 (83.33%)	38 (70.37%)	<b>0.0002</b>
Yes	1 (2.56%)	1 (16.67%)	16 (29.63%)	

Statistically significant differences are indicated in bold ( $p < 0.05$ )

*CPT* Child–Turcotte, *BCLC* Barcelona–Clinic Liver Cancer, *INR* international normalized ratio, *AFP*  $\alpha$ -fetoprotein, *ALT* alanine aminotransferase, *AST* aspartate aminotransaminase



**Fig. 2** Kaplan–Meier survival curves of patients using the LR-TR criteria, non-viable vs equivocal  $p = 0.0001$ , non-viable vs viable— $p = 0.0002$ , equivocal vs viable— $p = 0.045$  (Peto–Peto–Prentice test, Šidák correction)

groups ( $p = 0.045$ ), but there was a significant overlap in the confidence intervals for the Kaplan–Meier estimates.

### Time-to-progression analysis

Among a subgroup of 59 patients who achieved favorable responses, data regarding time to progression were recorded in 46 (78%) individuals during the median 18 months of follow-up. In total, 30 patients had confirmed progression and 16 were censored. There was no significant difference in time to progression with respect to LR-TR response after the first TACE cycle (23 vs 18 months in the non-viable and viable response groups, respectively;  $p = 0.98$ ). Figure 3 shows time-to-progression curves of patients using the LR-TR response criteria.

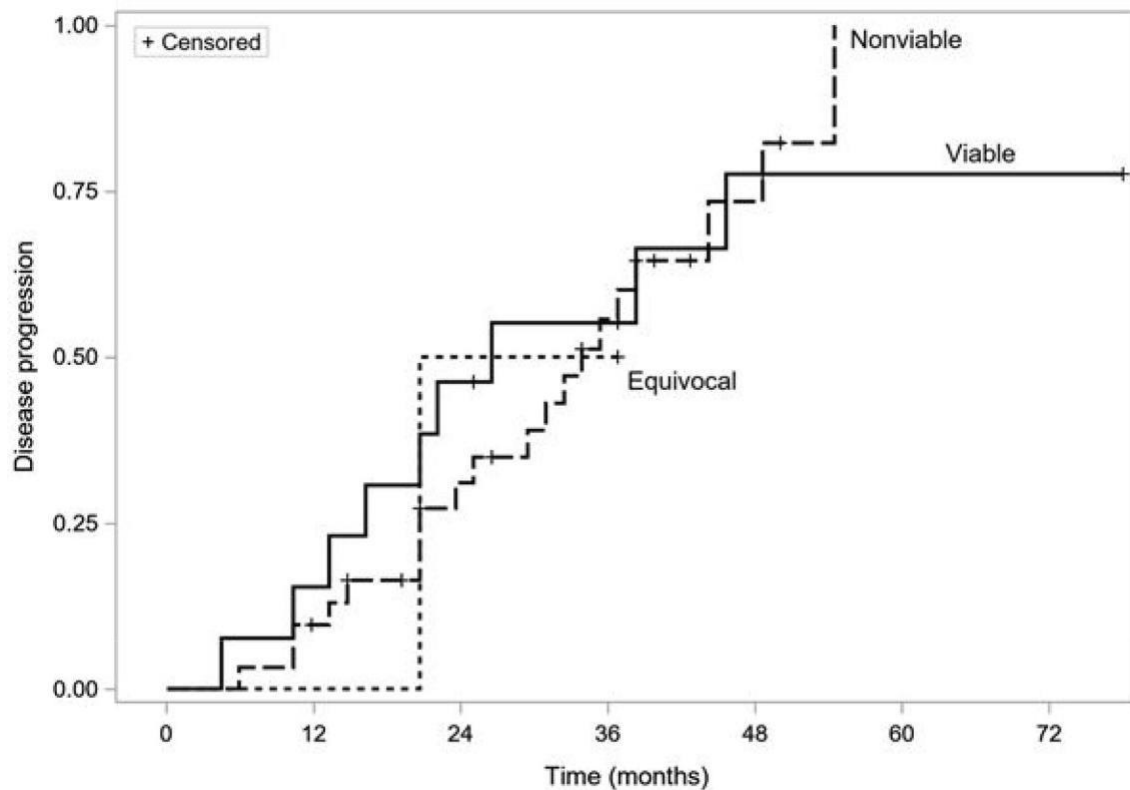
### Univariate outcome prediction on the basis of selected prognostic factors

Table 4 shows hazard ratios (HRs) for the prediction of overall survival for prognostic factors generated from the univariate Cox regression model. BCLC stage, number of target lesions, initial LR-TR treatment response, overall favorable response, albumin concentration, and treatment with sorafenib were found to be statistically significant

prognostic variables. None of the analyzed factors proved to be a significant explanatory variable for time to progression in the univariate analysis (data not shown).

### Survival prediction on the basis of LR-TR response, adjusted by covariates

The multivariate Cox regression model exploring prognostic factors for overall survival is shown in Table 5. The HRs were adjusted for significant predictors ( $p < 0.05$ ) derived from univariable Cox regression analyses (Table 4). Despite the initial LR-TR category being a significant predictor of overall survival on univariate analysis (HRs 4.77 and 3.76 for the equivocal and viable groups, respectively), adjusted analysis showed no significant differences between initial non-viable and viable response groups in terms of overall survival (adjusted HR 0.98, 95% CI 0.37–2.63;  $p = 0.97$ ). After adjustment, multivariate analysis revealed a significant independence of the best overall treatment response, albumin concentration and LR-TR equivocal response as predictors of overall survival. This multivariate model for prediction of overall survival resulted in a c-statistics value of 0.85 (95% CI 0.76–0.91). The results did not differ significantly when LR-TR viable and equivocal responses were analyzed in aggregate (HR 1.03 [95% CI 0.4–2.4],  $p = 0.96$ ).



**Fig. 3** Kaplan–Meier time-to-progression curves of patients using the LR-TR criteria,  $p = 0.98$  (log-rank test)

**Table 4** Hazard ratios for the prediction of overall survival for prog-nostic factors generated from the univariate analysis

Parameter	Hazard ratio	95% confidence interval	$p$ value
Age	1.02	0.99–1.05	0.16
Female	1.06	0.59–1.91	0.85
BCLC stage A	1.00		Reference
BCLC stage B	2.64	1.55–4.50	<b>&lt; 0.0001</b>
Nonviable	1.00		Reference
Equivocal	4.77	1.78–12.78	<b>0.002</b>
Viable	3.76	1.96–7.23	<b>&lt; 0.0001</b>
Favorable overall response	0.21	0.12–0.36	<b>&lt; 0.0001</b>
CPS class A	1.00		Reference
CPS class B	1.84	0.93–3.65	0.08
Albumin	0.58	0.36–0.94	<b>0.027</b>
Serum AFP	1.33	0.76–2.36	0.32
AST	1.00	1.00–1.01	0.22
Sorafenib	2.46	1.37–4.41	<b>0.003</b>

Statistically significant differences are indicated in bold ( $p < 0.05$ )  
*BCLC* Barcelona-Clinic Liver Cancer, *CPT* Child–Pugh–Turcotte, *AFP*  $\alpha$ -fetoprotein, *AST* aspartate transaminase

**Table 5** Hazard ratios for the prediction of overall survival for prog-nostic factors generated from the multivariate analysis

Parameter	Hazard ratio	95% confidence interval	$p$ value
BCLC A	1.00		Reference
BCLC B	1.70	0.91–3.17	0.094
Nonviable	1.00		Reference
Equivocal	3.52	1.27–9.71	<b>0.0152</b>
Viable	0.85	0.31–2.32	0.7482
Favorable overall response	0.22	0.09–0.51	<b>0.0005</b>
Albumin	0.59	0.36–0.97	<b>0.0387</b>
Sorafenib	1.35	0.72–2.53	0.3428

Statistically significant differences are indicated in bold ( $p < 0.05$ )

*BCLC* Barcelona-Clinic Liver Cancer

## Discussion

In the present study, an initial LR-TR response was assessed as a potential predictor of survival in HCC patients treated with TACE. The results indicate that the worse outcomes observed in HCC patients who did not achieve a non-viable response after the initial treatment



cycle are due to unfavorable baseline characteristics rather than the prognostic impact of the initial treatment response itself. It should be noted that the analyzed groups differ significantly in terms of baseline hepatic function (namely, albumin concentration) and BCLC stage, although these variables were treated as possible confounders in a multivariate analysis. An analysis that adjusted for confounding factors showed that initial viable response did not improve the capability of combining tumor staging (BCLC), liver function (albumin) and best overall radiological response to predict overall survival. Notably, multivariable analysis pointed towards a negative effect of equivocal response in terms of overall survival; however, the number of patients was low ( $n = 6$ ). We decided to re-evaluate the model and to analyze equivocal and viable groups in aggregate, but noted no significant difference. Nevertheless, our data demonstrated non-inferiority in overall survival for initial viable vs equivocal groups indicating the clinical need for careful planning of further management of equivocal subjects. Moreover, the results of the present study confirm that a combination of HCC stage and underlying liver function together with treatment response criteria allows for efficient identification of HCC patients with poor outcomes, in line with numerous previous studies (Takayasu et al. 2006; Shim et al. 2012; Pinato et al. 2016; Han et al. 2020). Notably, the baseline characteristics of patients who did not achieve a viable response were not reported in previous studies assessing outcomes in patients classified by LR-TR. A recent study by Zhang et al. analyzed the association between LR-TR response and overall survival in patients undergoing radiofrequency ablation (RFA) (Zhang et al. 2020). The study, in which the vast majority of patients underwent a single ablation session, showed that LR-TR response was associated with overall survival, while patients with an LR-TR viable response had significantly lower overall survival than other patients. However, the authors did not provide data regarding baseline prognostic factors for each analyzed group separately, which could significantly affect the study endpoints. Notably, that study showed no difference in overall survival between the non-viable and equivocal groups. By contrast, the median overall survival did not differ between the viable and equivocal groups in our study. Our findings may be partially explained by previous studies, which reported a high prevalence of viable tumor tissue at histopathology when the treated tumor was assigned to the LR-TR equivocal category. Choudhry et al. showed that five of six lesions that were classified as LR-TR equivocal were incompletely necrotic at histopathology (Choudhry et al. 2020). Elsewhere, Shropshire et al. reported that the 71% of lesions characterized as LR-TR equivocal in their study were incompletely necrotic at pathological examination, and that these lesions may, therefore, warrant additional treatment

(Gervais 2019). It must be stated that, despite the results of the current study contradicting the prognostic relevance of initial treatment response as a predictor of poor outcomes in patients undergoing TACE, they do not undermine the role of overall radiological assessment as an independent predictor of overall survival following repeated embolization sessions. This finding was expected as a substantial number of patients with initial viable status achieved a favorable response in subsequent TACE sessions.

Because the current study aimed to investigate the prognostic effect of initial LR-TR response on survival outcomes, and due to the small sample size, the study is underpowered to draw conclusions regarding time to progression for each group. However, a subgroup analysis showed that TTP intervals did not differ between patients with initial viable and non-viable LR-TR response, nor were they associated with any of the potential risk factors analyzed. Given the low number of patients, these data should be considered preliminary and studies with larger study groups (possibly multi-center) will be needed to assess those differences. Nevertheless, we showed time-to-progression intervals in patients with different initial LR-TR responses following TACE—to our knowledge, this has not previously been reported in the literature.

Considering the unfavorable prognoses of patients with viable tumor tissue the goal is to treat HCC so that no viable tumor tissue is present at the follow-up imaging examination. The LI-RADS algorithm assumes that radiological findings are an imperfect measure of complete tumor necrosis (Chernyak et al. 2018; Voizard et al. 2019b). It is still unclear how responses measured by LR-TR criteria reflect patient outcomes, given the risk of minimal residual disease and tumor recurrence (Piñero et al. 2020). A few pilot studies that aimed to investigate the performance of the LR-TR for prediction of tumor necrosis following locoregional treatment have been published; however, the majority investigated only a single session of locoregional therapy (namely, transcatheter bland embolization or ablation), and a low number of patients received multiple treatment sessions (Gervais 2019; Choudhry et al. 2020). Despite this focus on the homogeneity of the study cohorts, studies have failed to show the impact of repeated treatment sessions on tumor viability.

The main goal of all HCC treatment response algorithms is to support clinical decision making by improving inter-reader agreement and evaluating the imaging criteria of viable tumor tissue, mainly via assessing the presence of enhancing tumor tissue (Abdel Razek et al. 2020). In general, the inter-reader agreement in our study was substantial using the LR-TR algorithm, in line with previous studies (Choudhry et al. 2020; Zhang et al. 2020). The algorithm allows for reproducible identification of patients who are likely to benefit from subsequent treatment sessions.

However, LR-TR is not a true surrogate for quantifying patients' outcomes and there are clearly other factors involved in survival prognosis, including pretreatment tumor stage, underlying liver disease and deterioration of liver function following treatment. Future outcome analysis would benefit from combining the LR-TR with baseline and post-treatment clinical data as well as existing prognostic scoring systems for patients receiving TACE for hepatocellular cancer, such as the hepatoma arterial-embolization prognostic (HAP) score or assessment for retreatment with TACE (ART) score (Kadalayil et al. 2013; Hucke et al. 2014).

## Limitations

The present study analyzed a single-center cohort using a retrospective study design, which could potentially contribute to selection bias. The standard TACE cycle consisted of two or three sessions of TACE, however, one patient was treated with only one TACE session before evaluation of treatment response. It is worth noting that, although 39% of patients achieved non-viable treatment response at the time of first treatment assessment, many patients needed subsequent embolization sessions. Such heterogeneity reflects real-life scenarios, where different HCC lesions show different susceptibility to treatment. This potentially results in selection bias from initially advanced disease. Notably, several previous studies have shown conflicting results, with some finding that the initial response cannot predict long-term survival, while others report the opposite (Gillmore et al. 2011; Georgiades et al. 2012; Liu et al. 2014; Kim et al. 2015). It has been suggested that those discrepancies can be at least partially explained by the aforementioned bias resulting from patient selection criteria. Of note, we found that a non-viable treatment response seems to be more difficult to achieve for larger tumors and for patients with multiple target lesions. We conclude that, in patients with more advanced disease, the best overall response correlates better with treatment outcomes, as there is weak concordance between initial and overall best response, in line with the findings of Wenjun Wang et al. (2015). This finding is consistent with those of previous studies that analyzed the association between LR-TR responses following TACE and degree of tumor necrosis at histopathology. Future studies would benefit from showing an association between baseline patient characteristics and the number of TACE procedures needed to achieve a favorable radiological tumor response measured by the LR-TR.

It must be stated that, in patients who did not achieve an initial non-viable status, subsequent imaging studies were not re-evaluated and the overall treatment response was simply specified using pre-existing reports. This approach assumed the lack of APHE as a sole indicator of a favorable

response, rather than the LR-TR status. We acknowledge that such an approach can induce inter-reader agreement bias; however, previous data emphasized that APHE is the feature most consistently associated with residual tumor viability and that it shows the greatest inter-reader agreement among all post-embolization features in different treatment response algorithms (Shim et al. 2012; Tang et al. 2018; Gervais 2019; Abdel Razek et al. 2020).

Finally, there was substantial homogeneity of imaging modalities in the study cohort; however, not only CT but also MRI (in 6% of patients) was used to assess post-treatment response. Of note, in LI-RADS, assessment of the response to treatment in CT and MRI are treated equally; however, in conventional TACE, the imaging modality may significantly affect the quality of the assessment. In CT imaging, the intratumoral lipiodol deposition, which facilitates localization of the embolic material within the tumor, may obscure the enhancement caused by residual viable tumor tissue (Chen et al. 2016; Dioguardi Burgio et al. 2019). This problem does not appear on MRI, where the low T1 signal of the material does not mask the enhancement (De Santis et al. 1997). It would be interesting to compare the outcomes of TACE procedures in patients assessed with CT versus MRI, possibly adding ancillary imaging features (Kim et al. 2020). Additionally, although the majority of imaging examinations were performed with in-house scanners, substantial numbers were not (data not shown). We acknowledge that different CT and MRI scanners could potentially influence the interpretation of imaging features and thus affect the interobserver agreement. However, this scenario represents real-life clinical practice, in which each patient, for life reasons, may undergo check-up examinations in outpatient settings outside tertiary health centers, using many different scanners at the place of residence. Such a strategy is employed in our center to improve patients' quality of life, as many patients live in distant locations and it would be highly inconvenient to perform repeated check-ups in a centralized facility.

## Conclusion

Increasing understanding of treatment outcomes in different LR-TR groups will help to develop more specific approaches for each particular subgroup of patients. First, our observations suggest that the initial LR-TR response category is not an independent predictor of overall survival in HCC patients treated with TACE, and poor outcomes for HCC patients who did not achieve a non-viable response after the initial treatment cycle may be due to unfavorable baseline characteristics. We conclude that, in HCC patients treated with TACE, the initial LR-TR response category is inferior to the best overall treatment response in predicting overall survival. Additionally, our findings also suggest the necessity

for more aggressive management of equivocal patients, however, more research is needed in this regard. Perhaps these two groups can be somehow combined in the future to simplify the classification.

**Acknowledgements** Data regarding patients' inclusion into sorafenib program has been shared by Polish National Health Fund from an electronic system for monitoring drug programs. The date of death was specified basing upon access to the PESEL national database—an Universal Electronic System for Registration of the Population in Poland shared by the Polish Ministry of Digitization. The authors would like to thank Kamila Krasuska for the substantial dedication in the administration and logistics of TACE patients in our center.

**Author contributions** Study concepts and design—KB; data analysis/interpretation—KB, JP, GR, and OR; manuscript drafting and revision for important intellectual content—all authors; approval of final version of submitted manuscript—all authors; agrees to ensure any questions related to the work are appropriately resolved—all authors; literature research—KB, JP, and GR; statistical analysis—KB.; manuscript editing—KB, JP, and GR; and clinical data extraction—KG, MS, and KB.

**Funding** The linguistic proofreading was financed from the language proofreading fund provided by the Medical University of Warsaw (1W12/1/PUT/N/20).

**Data availability** The relevant data and materials can be requested from the authors.

**Code availability** Not applicable.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Ethical approval** Approval for the study was obtained from the local Institutional Ethical Committee of Human Experimentation.

**Consent for publication** All authors read and accepted the manuscript for publication.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

Abdel Razek AAK, El-Serougy LG, Saleh GA et al (2020) Reproducibility of LI-RADS treatment response algorithm for

hepatocellular carcinoma after locoregional therapy. *Diagn Interv Imaging* 101:547–553. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.008>

Aslam A, Do RKG, Chernyak V, Mendiratta-Lala M (2020a) LI-RADS imaging criteria for HCC diagnosis and treatment: emerging evidence. *Curr Hepatol Rep*. <https://doi.org/10.1007/s11901-020-00546-6>

Aslam A, Do RKG, Kambadakone A et al (2020b) Hepatocellular carcinoma liver imaging reporting and data systems treatment response assessment: lessons learned and future directions. *World J Hepatol* 12:738–753. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i10.738>

Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 35:421–430

Chaudhry M, McGinty KA, Mervak B et al (2020) The LI-RADS Version 2018 MRI treatment response algorithm: evaluation of ablated hepatocellular carcinoma. *Radiology* 294:320–326. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191581>

Chen CS, Li FK, Guo CY et al (2016) Tumor vascularity and lipiodol deposition as early radiological markers for predicting risk of disease progression in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *Oncotarget* 7:7241–7252. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6892>

Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A et al (2018) Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology* 289:816–830. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181494>

De Santis M, Alborino S, Tartoni PL et al (1997) Effects of lipiodol retention on MRI signal intensity from hepatocellular carcinoma and surrounding liver treated by chemoembolization. *Eur Radiol* 7:10–16. <https://doi.org/10.1007/s003300050099>

Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S et al (2017) From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: an epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol* 23:5282–5294

Dioguardi Burgio M, Sartoris R, Libotean C et al (2019) Lipiodol retention pattern after TACE for HCC is a predictor for local progression in lesions with complete response. *Cancer Imaging* 19:75. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0260-2>

Do RK, Mendiratta-Lala M (2020) LI-RADS Version 2018 treatment response algorithm: the evidence is accumulating. *Radiology* 294:327–328

Forner A, Ayuso C, Varela M et al (2009) Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 115:616–623. <https://doi.org/10.1002/cncr.24050>

Furlan A (2019) New progress toward validation of LI-RADS version 2018. *Radiology* 291:81–82

Georgiades C, Geschwind JF, Harrison N et al (2012) Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: does it predict failure of subsequent treatment? *Radiology* 265:115–123. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112264>

Gervais DA (2019) LI-RADS treatment response algorithm: performance and diagnostic accuracy. *Radiology* 292:235–236

Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A et al (2011) EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 55:1309–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.007>

Han G, Berhane S, Toyoda H et al (2020) Prediction of survival among patients receiving transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a response-based approach. *Hepatology* 72:198–212. <https://doi.org/10.1002/hep.31022>

Hucke F, Sieghart W, Pinter M et al (2014) The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatol* 60:118–126. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.022>

- Kadalayil L, Benini R, Pallan L et al (2013) A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 24:2565–2570. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt247>
- Kim BK, Kim SU, Kim KA et al (2015) Complete response at first chemoembolization is still the most robust predictor for favorable outcome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 62:1304–1310. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.022>
- Kim YY, Kim MJ, Kim EH et al (2019) Hepatocellular carcinoma versus other hepatic malignancy in cirrhosis: performance of LI-RADS version 2018. *Radiology* 291:72–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181995>
- Kim SW, Joo I, Kim HC et al (2020) LI-RADS treatment response categorization on gadoteric acid-enhanced MRI: diagnostic performance compared to mRECIST and added value of ancillary features. *Eur Radiol* 30:2861–2870. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06623-9>
- Lencioni R, Llovet JM (2010) Modified recist (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 30:52–60
- Liu L, Wang W, Chen H et al (2014) EASL- and mRECIST-evaluated responses to combination therapy of sorafenib with transarterial chemoembolization predict survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 20:1623–1631. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1716>
- Llovet JM, Real MI, Montaña X et al (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359:1734–1739. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08649-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08649-X)
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al (2018) Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases Purpose and Scope. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>
- Mehta N (2020) Hepatocellular carcinoma—how to determine therapeutic options. *Hepatol Commun* 4:342–354. <https://doi.org/10.1002/hep4.1481>
- Meng XC, Chen BH, Huang JJ et al (2018) Early prediction of survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization plus sorafenib. *World J Gastroenterol* 24:484–493. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i4.484>
- Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van Den Abbeele AD (2010) Revised RECIST guideline version 1.1: what oncologists want to know and what radiologists need to know. *Am J Roentgenol* 195:281–289
- Pinato DJ, Arizumi T, Jang JW et al (2016) Combined sequential use of HAP and ART scores to predict survival outcome and treatment failure following chemoembolization in hepatocellular carcinoma: a multi-center comparative study. *Oncotarget* 7:44705–44718. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9604>
- Piñero F, Thompson MA, Diaz Telli F et al (2020) LI-RADS 4 or 5 categorization may not be clinically relevant for decision-making processes: a prospective cohort study. *Ann Hepatol* 19:662–667. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.06.007>
- Rosiak G, Podgórska J, Rosiak E, Cieszanowski A (2018a) Comparison of LI-RADS vol 2017 and ESGAR guidelines imaging criteria in HCC diagnosis using MRI with hepatobiliary contrast agents. *Biomed Res Int*. <https://doi.org/10.1155/2018/7465126>
- Rosiak G, Podgórska J, Rosiak E, Cieszanowski A (2018b) CT/MRI LI-RADS v2017—review of the guidelines. *Polish J Radiol* 83:e355–e365
- Shim JH, Lee HC, Kim SO et al (2012) Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 262:708–718. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110282>
- Takayasu K, Ariei S, Ikai I et al (2006) Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 131:461–469. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.021>
- Tang A, Bashir MR, Corwin MT et al (2018) Evidence supporting LI-RADS major features for CT- and MR imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Radiology* 286:29–48
- Vogel A, Cervantes A, Chau I et al (2018) Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29:iv238–iv255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>
- Voizard N, Cerny M, Assad A et al (2019) Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-RADS: a pictorial review. *Insights Imaging* 10:1–22
- Wang W, Zhao Y, Bai W, Han G (2015) Response assessment for HCC patients treated with repeated TACE: the optimal time-point is still an open issue. *J Hepatol* 63:1530–1531
- Zhang Y, Wang J, Li H et al (2020) Performance of LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in tumor response evaluation and survival prediction of patients with single hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Ann Transl Med* 8:388–388. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.120>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization

Krzysztof Bartnik<sup>1,2</sup> · Joanna Podgórska<sup>2</sup> · Grzegorz Rosiak<sup>2</sup> · Krzysztof Korzeniowski<sup>2</sup> · Olgierd Rowiński<sup>2</sup>

Received: 27 June 2021 / Revised: 2 September 2021 / Accepted: 3 September 2021 / Published online: 28 September 2021 © The Author(s) 2021

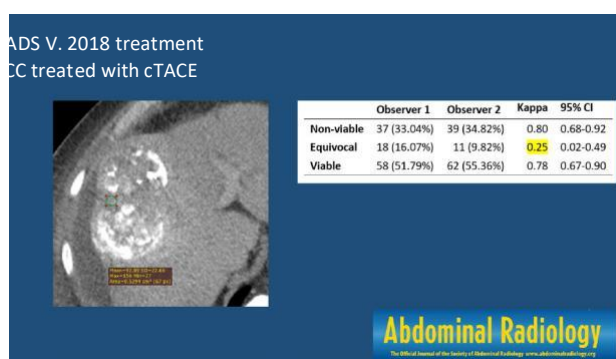
### Abstract

**Aim** To determine inter-reader agreement in categorization of imaging features using the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) treatment response (LR-TR) algorithm in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with conventional transarterial chemoembolization (cTACE).

**Methods** Two radiologists used the LR-TR algorithm to assess 112 computed tomography (CT) examinations of 102 patients treated with cTACE. The inter-observer agreement in categorization of LR-TR features was assessed using kappa ( $\kappa$ ) statistics. **Results** There was substantial inter-observer agreement between the two reviewers using the LR-TR algorithm ( $\kappa = 0.70$ ; 95% CI 0.58–0.81). The two reviewers categorized tumors as non-viable in 37 (33.0%) and 39 (34.8%) of 112 examinations, viable in 58 (51.8%) and 62 (55.4%) examinations, and equivocal in 18 (16.1%) and 11 (9.8%) examinations, respectively. There was almost perfect inter-observer agreement for the LR-TR non-viable category ( $\kappa = 0.80$ ; 95% CI 0.68–0.92), substantial agreement for the viable category ( $\kappa = 0.78$  95% CI 0.67–0.90), and fair agreement for the equivocal category ( $\kappa = 0.25$ ; 95% CI 0.02–0.49).

**Conclusion** The LR-TR algorithm conveys high degrees of inter-observer agreement for the assessment of CT imaging features in the viable and non-viable categories. Further refinement of indeterminate features may be necessary to improve the correct categorization of equivocal lesions.

### Graphic abstract



**Keywords** TACE · Hepatocellular carcinoma · LI-RADS treatment response · CT

✉ Joanna Podgórska  
jpodgo@gmail.com

<sup>1</sup> Doctoral School, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Second Department of Radiology, Medical University of Warsaw, Ul. Banacha 1a, 02-097 Warsaw, Poland

## Introduction

Locoregional treatments, including conventional transarterial chemoembolization (cTACE), play an important role in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) [1, 2]. Accurate assessment of treatment response and HCC viability is an essential part of patient management [3]. Treatment response can be evaluated using contrast-enhanced imaging together with various currently available response algorithms [4, 5]. Several systems have been developed to date with the aim of standardizing the evaluation of treatment response, including the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) treatment response (LR-TR) algorithm [6, 7]. This new HCC-specific response algorithm was introduced in 2018 and is designed to assess treatment response following locoregional therapies using computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) [8, 9]. The LR-TR algorithm aims to improve communication between health-care providers, facilitate patient care, and standardize evaluation of treatment response for clinical and research purposes.

Arterial phase hyperenhancement (APHE) is consistently emphasized as the most important post-treatment feature associated with residual tumor viability and is adopted in many treatment response systems such as the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) and World Health Organization (WHO) criteria [10–13]. One key distinctive feature of the LR-TR algorithm is the inclusion of additional imaging features of tumor viability, such as washout and enhancement similar to pretreatment [14]. Although the LR-TR algorithm has significantly improved the evaluation of treatment response following locoregional therapies in HCC, its true reliability for surveillance after cTACE remains unclear. Previous studies showed varying degrees of inter-reader agreement using the LR-TR criteria, with conclusions limited by substantial heterogeneity in imaging methods and the locoregional treatments analyzed [15, 16].

To our knowledge, no single study to date has specifically investigated categorization of CT examinations using the LR-TR algorithm in patients treated with cTACE. Given the increasing frequency of use of the LR-TR algorithm in clinical practice, this study aimed to assess the performance and repeatability of the LR-TR algorithm for post-TACE evaluation of treatment response in treatment-naïve patients with HCC. Inter-observer agreement in categorization of CT imaging features and assessment of LR-TR categories was further explored.

## Materials and methods

In this retrospective study we analyzed data for consecutive patients with HCC who underwent repeated cTACE procedures as initial therapy between March 2016 and January 2018. The study was approved by the local Institutional Ethical Committee of Human Experimentation and complied with the current version of the Declaration of Helsinki.

We included patients who (1) had unresectable HCC who underwent cTACE therapy, (2) had at least one HCC observation confirmed by dynamic contrast-enhanced CT imaging (American Association for the Study of Liver Diseases criteria, OPTN classes 5A, 5B and 5X); (3) had no HCC-specific therapy before enrollment; (4) had an available post-treatment dynamic contrast-enhanced CT liver examination within 90 days following cTACE; and (5) had complete clinical data. The exclusion criteria were as follows: (1) image omission, degradation, or incompatibility with the LI-RADS 2018 technical recommendations; (2) other HCC-specific therapy between cTACE and treatment outcome evaluation (e.g., combined TACE-ablation).

## Image analysis

All patients underwent post-treatment contrast-enhanced CT and two independent abdominal radiologists (with 5 and 8 years of experience in liver CT, respectively) reviewed each patient's post-treatment CT examination using the LR-TR criteria. Both readers were blinded to clinical information, but were aware that patients had undergone cTACE for HCC.

On post-treatment CT scans, each reader assessed the presence of the following imaging features: (1) nodular, mass-like, or irregular thick tissue in or along the treated lesion with APHE, (2) expected treatment-specific enhancement, and (3) washout.

Moreover, the following variables were also included in the analysis: presence of indeterminate enhancement pattern and treatment response category (non-viable, equivocal, or viable). The criteria for LR-TR categories are listed in Table 1. If an observation was no longer visible after treatment, the lesion was categorized as LR-TR non-viable.

If the patient had more than one treated observation, each representing different treatment responses, the observation reflecting the least favorable response was chosen and reported by its segmental location to ensure that each observer assessed the same lesion. Consequently, only one treated observation per patient was included in the statistical analysis. On that basis, the final response category

**Table 1** The criteria for LR-TR categories

Response category	Criteria
LR-TR non-viable	No lesional enhancement or treatment-specific expected enhancement pattern
LR-TR equivocal	Atypical enhancement pattern, not meeting criteria for non-viable or viable category
LR-TR viable	Presence of any of the following: APHE or washout appearance or enhancement similar to pretreatment

was reported in aggregate, in line with the LI-RADS guidelines. Examples of observations where there was a consensus of both observers are shown in Figs. 1, 2, and 3. In cases of radiologist uncertainty between two LR-TR categories, a tie-breaking rule was applied to choose the category reflecting the lower certainty, according to the LI-RADS guidelines [17, 18].

### TACE technique

All patients underwent a standard cTACE procedure. After obtaining femoral access, hepatic and tumoral blood supply were examined. Vessels feeding target observations were selectively catheterized using a microcatheter and 20–40 mL of a mixture of lipiodol and doxorubicin in a 1:1 ratio was subsequently slowly injected until arterial flow stasis was observed. Then, embolization with gelatin sponge particles (Spongostan absorbable haemostatic gelatin sponge, Ethicon Inc) was performed. The TACE session was repeated after 4–6 weeks when indicated and feasible. A standard embolization cycle consisted of two (or three, if indicated) TACE sessions and subsequent CT examination.

### Statistics

SAS software (Statistical Analysis System version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) was used to perform the statistical analyses. Categorical variables are reported as counts and percentages. The kappa coefficient ( $\kappa$ ) was used to assess inter-observer agreement for each of the LR-TR features. The standard kappa values were defined as: < 0: no agreement; 0–0.20: slight; 0.21–0.40: fair; 0.41–0.60: moderate; 0.61–0.80: substantial; and 0.81–1.0: perfect.

## Results

### Patient population

In total, 102 patients were enrolled, with a median age of 65 years at the time of treatment initiation. Patients' base-line characteristics are summarized in Table 2. Overall, 61 (60%) patients at baseline had a single treated observation and 41 (40%) had two or more lesions. Fifty-four (54%) patients had intermediate-stage (B) HCC according

to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging. Unequivocal tumor invasion into the portal vein was noted in nine during the follow-up period. Viral hepatitis was the most common cause of liver disease (70 [69%] of 102 patients), and 86 (84%) patients had preserved liver function (Child–Pugh–Turcotte class A). Overall, 112 CT studies were analyzed by each observer. Inter-observer agreement for LR-TR categories and imaging features is shown in Table 3.

### Inter-observer agreement for LR-TR categories

There was substantial inter-observer agreement between the two reviewers for per-session treatment response according to the LR-TR algorithm ( $\kappa = 0.70$ ; 95% CI 0.58–0.81). Tumors in 37 (33.0%) and 39 (34.8%) of 112 examinations were classified as non-viable, 58 (51.8%) and 62 (55.4%) as viable, and 18 (16.1%) and 11 (9.8%) as equivocal by the two reviewers, respectively. There was almost perfect inter-observer agreement for the LR-TR non-viable category ( $\kappa = 0.80$ ; 95% CI 0.68–0.92), substantial agreement for the LR-TR viable category ( $\kappa = 0.78$  95% CI 0.67–0.90), and only fair inter-observer agreement for the LR-TR equivocal category ( $\kappa = 0.25$ ; 95% CI 0.02–0.49). A substantial proportion of patients with lesions categorized as LR-TR equivocal by the two observers [10 (56%) of 18 and 5 (45%) of 11, respectively] were considered not to have achieved local tumor control by the institutional tumor board and were referred for additional TACE sessions.

### Inter-observer agreement for LR-TR features

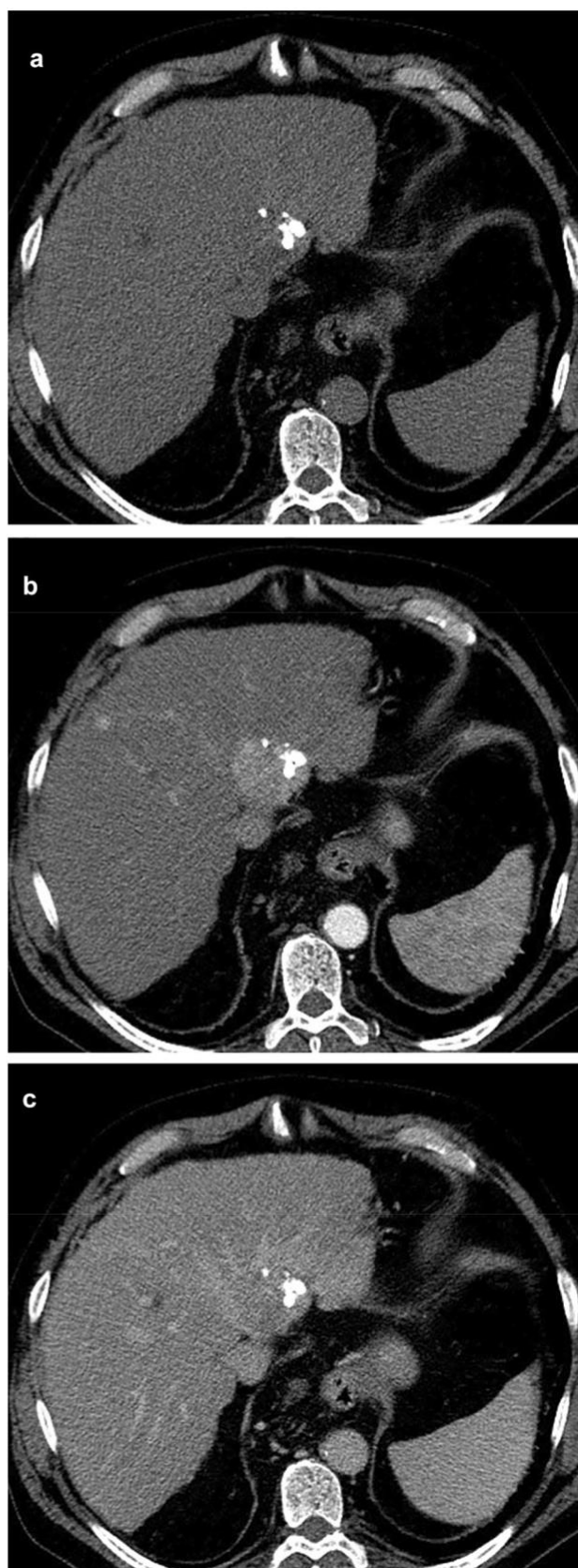
For post-treatment CT features, the highest agreement was observed for the presence of APHE ( $\kappa = 0.79$ ; 95% CI 0.67–0.90). The washout feature had substantial inter-reader agreement, with  $\kappa = 0.69$  (95% CI 0.56–0.83). Of note, the washout feature was observed by one of the radiologists independently of APHE in 2 (2%) patients. Agreement between readers was lowest for the expected post-treatment enhancement ( $\kappa = 0.19$ ; 95% CI –0.03 to 0.41) and indeterminate hyperenhancement ( $\kappa = 0.35$ ; 95% CI –0.05 to 0.60) features.

**Fig. 1** Multiphase CE-CT shows a treated lesion only partially filled with lipiodol. In major part of the lesion mass-like arterial phase hyperenhancement is seen followed by washout appearance in the portal venous phase suggesting post-treatment tumor viability

## Discussion

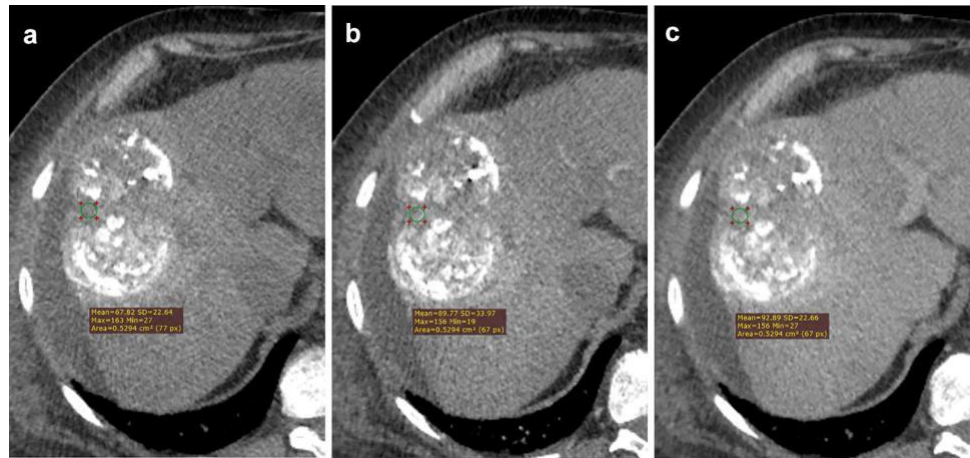
A large and growing body of literature has investigated the reliability of the LR-TR algorithm for lesion classification in CT and MRI examinations in patients with HCC [19–23]. A recent meta-analysis by Kim et al. showed substantial overall inter-reader agreement when the LR-TR algorithm was used to assess treatment response following locoregional therapies [15]. Nevertheless, the studies included in that meta-analysis suffered from substantial study group heterogeneity, which was significantly associated with differences in the study designs and treatment modalities used, indicating that more research is required on this topic. The current study addresses this gap by assessing inter-reader agreement in the categorization of LR-TR features on CT-only examinations in a homogeneous group of patients undergoing cTACE. The most striking result of our analysis is that the features that comprise the equivocal category had unsatisfactorily low reproducibility, with indeterminate hyperenhancement being the dominant post-treatment imaging feature. Consequently, low inter-reader agreement was observed for the equivocal treatment response category. This is in line with the results of a recent study by Shropshire et al., in which post-TACE CT or MRI examinations of a group of 45 adult patients were analyzed [24]. The authors showed low inter-reader agreement for the indeterminate hyperenhancement feature ( $\kappa = 0.25$ ) as well as moderate agreement for the final LR-TR assessment category ( $\kappa = 0.55$ ). Inter-reader agreement is essential for standardized reporting systems, such as LI-RADS and the LR-TR algorithm. An implication of these findings is that the next update of the LR-TR guidelines should focus on simplifying or clarifying ambiguous criteria in order to improve inter-reader agreement.

Of note, a substantial number of patients classed as having an equivocal treatment response in our study were considered not to have achieved local disease control by the tumor board and were referred for subsequent TACE sessions. This also highlights the need for discussion of patients with equivocal tumor responses in a multidisciplinary tumor board setting. Importantly, previous analysis showed no significant differences in overall survival between patients with an initial equivocal response and those with a viable response [25]. This correlates with the results of previous studies, in which most of the equivocal observations were incompletely necrotic at histopathologic examination [21, 24]. Taken together, these results suggest that more attention is needed for this group of patients. Currently, the LI-RADS guidelines advocate 3-month imaging intervals





**Fig. 2** A large, treated lesion is seen with scattered, inhomogeneous deposition of lipiodol, arterial phase hyperenhancement, or washout appearance are not definite, but in few tumor regions tissue enhancement is detected and therefore LR-TR equivocal category is most appropriate



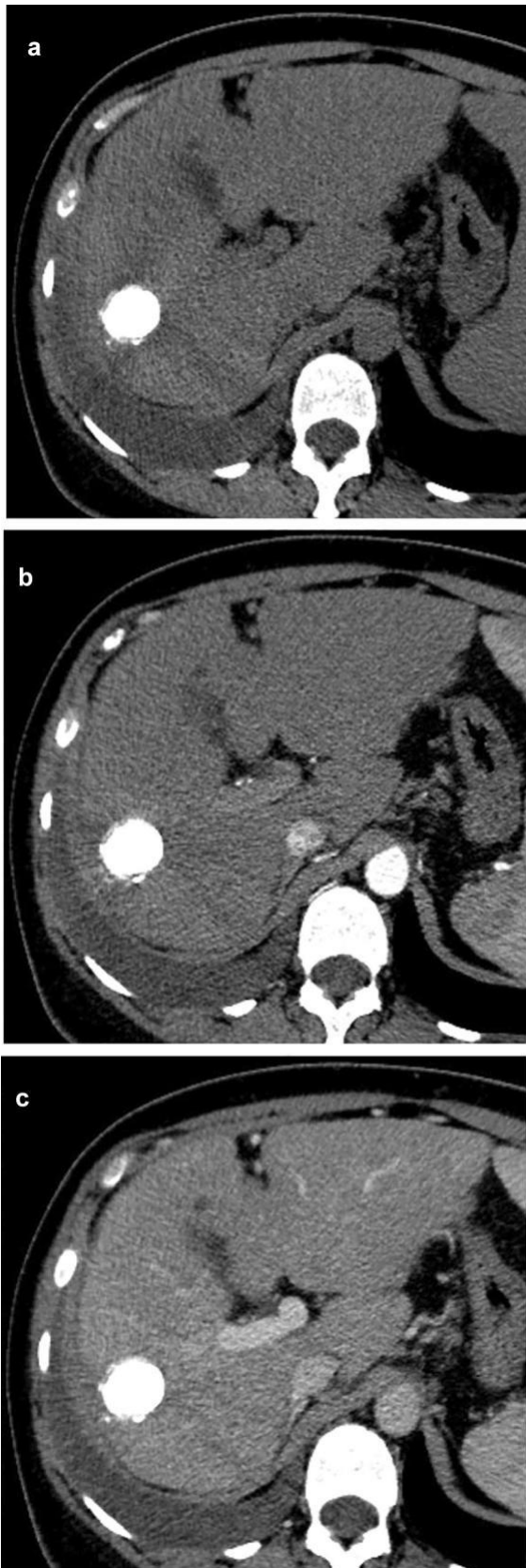
for both equivocal and non-viable tumors. The results of this study support the idea that LR-TR equivocal lesions may require closer imaging follow-up and possibly further treatment as many patients might benefit from additional locoregional therapies. Future studies will benefit from elucidating whether more aggressive management of patients with an equivocal treatment response could help to improve outcomes following locoregional treatment.

Overall, the inter-observer agreement was highest for the APHE feature, followed by the washout appearance, with both features showing high  $\kappa$  values, consistent with previous studies using the LR-TR algorithm [26, 27]. Recent studies with radiologic–pathologic correlation have confirmed that APHE is the most reliable marker of incomplete tumor necrosis and is the post-embolization feature with the greatest inter-reader agreement [21, 24]. One key difference between the LR-TR algorithm and other systems is the inclusion of the washout feature as an additional marker of tumor viability. Shropshire et al. noted that none of the post-embolization examinations showed the washout feature independently of APHE [24]. In our study, washout was observed independently of APHE in a small subset of patients, facilitating classification of viable responses. This finding supports the incorporation of additional imaging features into the LR-TR categorization in order to improve performance compared with the APHE feature alone. Of note, inter-reader association for “enhancement similar to pretreatment” feature was not calculated because of a small sample size (only five and four of such features recorded by the observers, respectively). A similar observation was reported in the study by Shropshire et al. where this trait was also not included in the analysis for same reason. In the current analysis contrast-enhanced post-treatment CT was used in all study participants. This could be viewed as a strength of this study given that the inclusion of different diagnostic imaging modalities may interfere with the assessment of treatment response. It is worth noting that

assessment of treatment response on CT and MRI is treated equally in the LI-RADS guidelines, but the imaging method may significantly affect the quality of assessment following locoregional HCC therapies. For example, iodized oil accumulation on CT evaluation following cTACE portends a satisfactory result, but also makes identifying areas of viable tumor tissue difficult [28]. By contrast, iodized oil does not interfere with the detection of residual tumor using MRI [27]. Although MRI could potentially overcome the effect of iodized oil, CT is still used in many institutions partly because it is more accessible. Nevertheless, no studies have so far directly compared the efficacy of CT and MRI in assessing responses following locoregional therapies in patients with HCC. It would be interesting to compare patient outcomes in groups assessed separately using these two imaging methods.

## Limitations

Finally, a number of important limitations need to be considered. First, our study population consisted solely of patients treated with cTACE. This reduced heterogeneity but limited the generalizability of our results to patients treated with other locoregional therapies, such as ablation or radioembolization. Second, a per-session approach was adopted to assess post-treatment responses with the aim of simplifying clinically relevant findings and communicating impressions as clearly as possible. Such an approach is frequently used in clinical practice to facilitate communication among the tumor board, where not only radiologists but also surgeons, clinical oncologists, and pathologists take part in patient management. This means that the final category of response has been reported in aggregate to determine whether or not a specific patient requires further locoregional treatment. In clinical practice, whether and how to treat individual patients depends



**Fig. 3** The treated lesion is completely filled with lipiodol, with no lesional enhancement, meeting the criteria for LR-TR non-viable

**Table 2** Demographic and clinical characteristics of patients

Baseline characteristic	No. of patients	(%) or (range)
Age (years)		
Median	65 (58–72)	(43–88)
< 60	30	29.7
> 60	71	70.3
Gender		
Male	77	75.5
Female	25	24.5
Chronic liver disease etiology		
HBV	12	11.7
HCV	46	45.1
Alcoholic	27	26.5
Mixed	2	2.0
Other	15	14.7
CPT class		
A	86	84.3
B	16	15.7
BCLC stage		
A	48	47.1
B	54	53.9
Serum AFP		
< 200 ng/mL	69	67.7
≥ 200 ng/mL	33	32.4
ALBI		
1	57	55.9
2	40	39.2
3	5	4.9
Number of treated observations		
1	61	59.8
2	23	22.6
≥ 3	18	17.7

HBV Hepatitis B virus, HCV Hepatitis C virus, CPT Child–Pugh–Turcotte, BCLC Barcelona clinic liver cancer, AFP  $\alpha$ -fetoprotein, ALBI albumin–bilirubin grade

largely on overall local tumor control [29]. A per-session approach could adversely affect inter-observer agreement; however, in this study, one dominant observation was highlighted in the case of multiple tumor loci for a single patient. These observations were tagged by observers to minimize the risk of potential bias. Importantly, the LR-TR algorithm enables per-lesion categorization of treated observations based on the post-treatment imaging features of treated tumors. However, if a patient has more than one target lesion, the LI-RADS guidelines allow us to choose whether to report treated observations separately, in aggregate, or as a combination of both to communicate the results as clearly as possible [18].

**Table 3** Inter-observer agreement for LR-TR categories and LI-RADS TR imaging features

	Observer 1 (%)	Observer 2 (%)	Kappa	95% CI
Overall	112(100)	112(100)	0.70	0.58–0.81
Non-viable	37(33.04)	39(34.82)	0.80	0.68–0.92
Equivocal	18(16.07)	11(9.82)	0.25	0.02–0.49
Viable	58(51.79)	62(55.36)	0.78	0.67–0.90
APHE	57(50.89)	61(54.46)	0.79	0.67–0.90
Washout	47(41.96)	52(46.43)	0.69	0.56–0.83
Expected post-treatment enhancement				
Indeterminate enhancement	24(21.43)	9(8.04)	0.35	0.13–0.56

APHE arterial phase hyperenhancement

## Conclusion

The LR-TR algorithm conveys high degrees of inter-observer agreement for the categorization of APHE and washout features of treated observations after cTACE. Consequently, the assessment of viable and non-viable categories is highly repeatable, but further refinement of indeterminate features may be necessary to improve the correct categorization of imaging features for patients with an equivocal lesion. Future studies may benefit from simplifying or clarifying ambiguous criteria in order to improve inter-reader agreement.

**Acknowledgements** None.

**Funding** The linguistic proofreading was financed from the language proofreading fund provided by the Medical University of Warsaw.

**Data availability** Data available.

**Code availability** Not applicable.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** The study was approved by the Institutional Ethical Committee.

**Consent to participate** Not applicable.

**Consent for publication** All authors read and approved the manuscript for publication.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Yacoub, J.H.; Mauro, D.; Moon, A.; He, A.R.; Bashir, M.R.; Hsu, C.C.; Fishbein, T.M.; Burke, L.M.B. Therapies for hepatocellular carcinoma: overview, clinical indications, and comparative outcome evaluation. Part two: noncurative intention. *Abdom. Radiol.* 2021, 1–9, doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03074-z>.
- Marrero, J.A.; Kulik, L.M.; Sirlin, C.B.; Zhu, A.X.; Finn, R.S.; Abecassis, M.M.; Roberts, L.R.; Heimbach, J.K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018, 68, 723–750, doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
- Hayano, K.; Lee, S.H.; Sahani, D. V. Imaging for assessment of treatment response in hepatocellular carcinoma: Current update. *Indian J. Radiol. Imaging* 2015, 25, 121–128, doi: <https://doi.org/10.4103/0971-3026.155835>.
- Shim, J.H.; Lee, H.C.; Kim, S.O.; Shin, Y.M.; Kim, K.M.; Lim, Y.S.; Suh, D.J. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 2012, 262, 708–718, doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.11110282>.
- Jung, E.S.; Kim, J.H.; Yoon, E.L.; Lee, H.J.; Lee, S.J.; Suh, S.J.; Lee, B.J.; Seo, Y.S.; Yim, H.J.; Seo, T.S.; et al. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J. Hepatol.* 2013, 58, 1181–1187, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.039>.
- Kielar, A.; Fowler, K.J.; Lewis, S.; Yaghamai, V.; Miller, F.H.; Yarmohammadi, H.; Kim, C.; Chernyak, V.; Yokoo, T.; Meyer, J.; et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma and the new LI-RADS treatment response algorithm. *Abdom. Radiol.* 2018, 43, 218–230, doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1281-6>.
- Seo, N.; Kim, M.S.; Park, M.S.; Choi, J.Y.; Do, R.K.G.; Han, K.; Kim, M.J. Evaluation of treatment response in hepatocellular carcinoma in the explanted liver with Liver Imaging Reporting and Data System version 2017. *Eur. Radiol.* 2020, 30, 261–271, doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06376-5>.
- Rosiak, G.; Podgórska, J.; Rosiak, E.; Cieszanowski, A. CT/MRI LI-RADS v2017 – Review of the guidelines. *Polish J. Radiol.* 2018, 83, e355–e365.
- Elsayes, K.M.; Kielar, A.Z.; Agrons, M.M.; Szklaruk, J.; Tang, A.; Bashir, M.R.; Mitchell, D.G.; Do, R.K.; Fowler, K.J.; Chernyak, V.; et al. Liver Imaging Reporting and Data System: an expert consensus statement. *J. Hepatocell. Carcinoma* 2017, Volume 4, 29–39, doi: <https://doi.org/10.2147/jhc.s125396>.
- Lencioni, R.; Llovet, J.M. Modified recist (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2010, 30, 52–60.
- Eisenhauer, E.A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L.H.; Sar-gent, D.; Ford, R.; Dancey, J.; Arbuck, S.; Gwyther, S.; Mooney,

- M.; et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009, 45, 228–247, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
- 12.\ Lee, J.H.; Lee, J.M.; Kim, S.J.; Baek, J.H.; Yun, S.H.; Kim, K.W.; Han, J.K.; Choi, B.I. Enhancement patterns of hepatocellular carcinomas on multiphase multidetector row CT: Comparison with pathological differentiation. *Br. J. Radiol.* 2012, 85, e573, doi: <https://doi.org/10.1259/bjr/86767895>.
- 13.\ Choi, J.Y.; Lee, J.M.; Sirlin, C.B. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: Part I. Development, growth, and spread: Key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014, 272, 635–654.
- 14.\ Voizard, N.; Cerny, M.; Assad, A.; Billiard, J.S.; Olivie, D.; Perreault, P.; Kielar, A.; Do, R.K.G.; Yokoo, T.; Sirlin, C.B.; et al. Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-RADS: a pictorial review. *Insights Imaging* 2019, 10, 1–22.
- 15.\ Kim, D.W.; Choi, S.H.; Lee, J.S.; Kim, S.Y.; Lee, S.J.; Byun, J.H. Interreader Reliability of Liver Imaging Reporting and Data System Treatment Response: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* 2021, 11, 237, doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020237>.
- 16.\ Youn, S.Y.; Kim, D.H.; Choi, S.H.; Kim, B.; Choi, J.-I.; Shin, Y.R.; Oh, S.N.; Rha, S.E. Diagnostic performance of Liver Imaging Reporting and Data System treatment response algorithm: systematic review and meta-analysis. *Eur. Radiol.* 2021, doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07464-7>.
- 17.\ Chernyak, V.; Fowler, K.J.; Kamaya, A.; Kielar, A.Z.; Elsayes, K.M.; Bashir, M.R.; Kono, Y.; Do, R.K.; Mitchell, D.G.; Singal, A.G.; et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology* 2018, 289, 816–830, doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181494>.
- 18.\ CT/MRI LI-RADS® v2018 CORE; 2018; Available via: [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LIRADS\\_2017\\_Core.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LIRADS_2017_Core.pdf). Accessed 11th January 2021.
- 19.\ Cools, K.S.; Moon, A.M.; Burke, L.M.B.; McGinty, K.A.; Strassle, P.D.; Gerber, D.A. Validation of the Liver Imaging Reporting and Data System Treatment Response Criteria After Thermal Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplant.* 2020, 26, 203–214, doi: <https://doi.org/10.1002/lt.25673>.
- 20.\ Kim, S.W.; Joo, I.; Kim, H.C.; Ahn, S.J.; Kang, H.J.; Jeon, S.K.; Lee, J.M. LI-RADS treatment response categorization on gadoteric acid-enhanced MRI: diagnostic performance compared to mRECIST and added value of ancillary features. *Eur. Radiol.* 2020, 30, 2861–2870, doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06623-9>.
- 21.\ Chaudhry, M.; McGinty, K.A.; Mervak, B.; Lerebours, R.; Li, C.; Shropshire, E.; Ronald, J.; Commander, L.; Hertel, J.; Luo, S.; et al. The LI-RADS Version 2018 MRI treatment response algorithm: Evaluation of ablated hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2020, 294, 320–326, doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191581>.
- 22.\ Zhang, Y.; Wang, J.; Li, H.; Zheng, T.; Jiang, H.; Li, M.; Song, B. Performance of LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in tumor response evaluation and survival prediction of patients with single hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Ann. Transl. Med.* 2020, 8, 388–388, doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.120>.
- 23.\ Ormiston, W.E.L.; Yarmohammadi, H.; Lobaugh, S.; Schilsky, J.; Katz, S.S.; LaGratta, M.; Velayati, S.; Zheng, J.; Capanu, M.; Do, R.K.G. Post-treatment CT LI-RADS categories: predictors of overall survival in hepatocellular carcinoma post bland transarterial embolization. *Abdom. Radiol.* 2020, doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02775-1>.
- 24.\ Shropshire, E.L.; Chaudhry, M.; Miller, C.M.; Allen, B.C.; Bozdogan, E.; Cardona, D.M.; King, L.Y.; Janas, G.L.; Do, R.K.; Kim, C.Y.; et al. LI-RADS treatment response algorithm: Performance and diagnostic accuracy. *Radiology* 2019, 292, 226–234, doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182135>.
- 25.\ Bartnik, K.; Podgórska, J.; Rosiak, G.; Korzeniowski, K.; Giziński, J.; Sajdek, M.; Wróblewski, T.; Zieniewicz, K.; Nyckowski, P.; Rowiński, O. Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021, doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03603-9>.
- 26.\ Park, S.; Joo, I.; Ho Lee, D.; Seok Bae, J.; Yoo, J.; Kim, S.W.; Min Lee, J. Diagnostic Performance of LI-RADS Treatment Response Algorithm for Hepatocellular Carcinoma: Adding Ancillary Features to MRI Compared with Enhancement Patterns at CT and MRI. *Radiology* 2020, 296, 554–561, doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192797>.
- 27.\ Abdel Razek, A.A.K.; El-Serougy, L.G.; Saleh, G.A.; Shabana, W.; Abd El-Wahab, R. Reproducibility of LI-RADS treatment response algorithm for hepatocellular carcinoma after locoregional therapy. *Diagn. Interv. Imaging* 2020, 101, 547–553, doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.008>.
- 28.\ Chen, C.S.; Li, F.K.; Guo, C.Y.; Xiao, J.C.; Hu, H.T.; Cheng, H.T.; Zheng, L.; Zong, D.W.; Ma, J.L.; Jiang, L.; et al. Tumor vascularity and lipiodol deposition as early radiological markers for predicting risk of disease progression in patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization. *Oncotarget* 2016, 7, 7241–7252, doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6892>.
- 29.\ Galle, P.R.; Forner, A.; Llovet, J.M.; Mazzaferro, V.; Piscaglia, F.; Raoul, J.L.; Schirmacher, P.; Vilgrain, V. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018, 69, 182–236, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **Podsumowanie i wnioski**

W niniejszej pracy oceniono wstępną odpowiedź na terapię TACE, wyrażoną w kategorii systemu LR-TR, jako potencjalny predyktor odległych wyników leczenia pacjentów z HCC. Dodatkowo, po raz pierwszy określono zgodność między obserwatorami stosującymi LR-TR w kategoryzacji badań TK homogennej grupy pacjentów z HCC poddawanych małoinwazyjnemu leczeniu przezciętniczemu. Otrzymane wyniki pokazały, że pacjenci z odpowiedzią LR-viable oraz LR-equivocal po pierwszym cyklu leczenia TACE mają istotnie krótszy OS niż pacjenci z grupy LR-nonviable, jednak analiza wieloczynnikowa pokazała, że wstępna kategoria LR-TR nie jest niezależnym predyktorem OS u pacjentów leczonych TACE. Prowadzi to do wniosku, że u pacjentów z HCC leczonych TACE początkowa kategoria odpowiedzi LR-TR jest mniej skuteczna od najlepszej ogólnej radiologicznej odpowiedzi na leczenie w predykcji OS, przy czym odległe wyniki leczenia zależą głównie od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej oraz upośledzenia funkcji wątroby. Co więcej, analiza wskazała na niekorzystne rokowanie pacjentów z odpowiedzią niejednoznaczną oraz niską zgodność między obserwatorami w klasyfikowaniu badań TK tej grupy pacjentów. Dalsze usprawnienie algorytmu LR-TR może być możliwe przez udoskonalenie definicji i kryteriów oceny kategorii LR-equivocal, tym samym prowadząc do poprawy kategoryzacji niejednoznacznych obserwacji. Celowe są dalsze analizy dotyczące pacjentów z odpowiedzią LR-equivocal oraz być może poświęcenie im szczególnej uwagi podczas postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Co istotne, niniejsza praca wykazała, że LR-TR zapewnia wysoki stopień zgodności między obserwatorami w kategoryzacji obecności wzmocnienia kontrastowego w fazie tętniczej i ocenie wypłukiwania kontrastu w badaniach TK, co w konsekwencji prowadzi do wysoce powtarzalnej oceny odpowiedzi LR-viable i LR-nonviable.

## Bibliografia

- [1] M. C. S. Wong *et al.*, “International incidence and mortality trends of liver cancer: A global profile,” *Sci. Rep.*, vol. 7, Mar. 2017, doi: 10.1038/SREP45846.
- [2] A. Forner, M. Reig, and J. Bruix, “Hepatocellular carcinoma,” *The Lancet*, vol. 391, no. 10127. Lancet Publishing Group, pp. 1301–1314, Mar. 31, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [3] D. Dimitroulis *et al.*, “From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 23, no. 29. Baishideng Publishing Group Co., Limited, pp. 5282–5294, Aug. 07, 2017, doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5282.
- [4] A. M. Crissien and C. Frenette, “Current Management of Hepatocellular Carcinoma,” *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*, vol. 10, no. 3, p. 153, Mar. 2014, Accessed: Feb. 16, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC4014047/.
- [5] A. Vitale, F. Trevisani, F. Farinati, and U. Cillo, “Treatment of Hepatocellular Carcinoma in the Precision Medicine Era: From Treatment Stage Migration to Therapeutic Hierarchy,” *Hepatol. Off. J. Am. Assoc. Study Liver Dis.*, vol. 72, no. 6, pp. 2206–2218, Dec. 2020, doi: 10.1002/HEP.31187.
- [6] P. R. Galle *et al.*, “EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma,” *J. Hepatol.*, vol. 69, no. 1, pp. 182–236, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [7] E. Chartampilas, V. Rafailidis, V. Georgopoulou, G. Kalarakis, A. Hatzidakis, and P. Prassopoulos, “Current Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma,” *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 16, Aug. 2022, doi: 10.3390/CANCERS14163997.
- [8] R. S. Finn, “The Role of Liver Biopsy in Hepatocellular Carcinoma,” *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*, vol. 12, no. 10, p. 628, Oct. 2016, Accessed: Feb. 24, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC5114505/.
- [9] J. A. Marrero *et al.*, “Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases,” *Hepatology*, vol. 68, no. 2, pp. 723–750, Aug. 2018, doi: 10.1002/hep.29913.
- [10] M. Graț *et al.*, “Prognostic Relevance of a Complete Pathologic Response in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 26, no. 13, pp. 4556–4565, Dec. 2019, doi: 10.1245/s10434-019-07811-z.
- [11] D. Zamora-Valdes, T. Taner, and D. M. Nagorney, “Surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma,” *Cancer Control*, vol. 24, no. 3, Sep. 2017, doi: 10.1177/1073274817729258.
- [12] C. Yen *et al.*, “Treatment Stage Migration Maximizes Survival Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: An Observational Study,” *Liver Cancer*, vol. 6, no. 4, pp. 313–324, Nov. 2017, doi: 10.1159/000480441.
- [13] R. Inchingolo, A. Posa, M. Mariappan, and S. Spiliopoulos, “Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions,”

- <http://www.wjgnet.com/>, vol. 25, no. 32, pp. 4614–4628, Aug. 2019, doi: 10.3748/WJG.V25.I32.4614.
- [14] L. Crocetti, I. Bargellini, and R. Cioni, “Loco-regional treatment of HCC: current status,” *Clin. Radiol.*, vol. 72, no. 8, pp. 626–635, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.CRAD.2017.01.013.
- [15] T. Arizumi *et al.*, “The Overall Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Correlates with the Newly Defined Time to Progression after Transarterial Chemoembolization,” *Liver Cancer*, vol. 6, no. 3, pp. 227–235, Jun. 2017, doi: 10.1159/000475777.
- [16] Z. Guo *et al.*, “Advances in endovascular therapy to treat primary hepatocellular carcinoma,” *Drug Discov. Ther.*, vol. 9, no. 5, pp. 342–351, Oct. 2015, doi: 10.5582/DDT.2015.01057.
- [17] N. N. Massarweh *et al.*, “Transarterial bland versus chemoembolization for hepatocellular carcinoma: rethinking a gold standard,” *J. Surg. Res.*, vol. 200, no. 2, pp. 552–559, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.jss.2015.09.034.
- [18] R. Lencioni, T. de Baere, M. C. Soulen, W. S. Rilling, and J. F. H. Geschwind, “Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data,” *Hepatology*, vol. 64, no. 1, pp. 106–116, Jul. 2016, doi: 10.1002/HEP.28453.
- [19] H. Y. Woo and J. Heo, “Transarterial chemoembolization using drug eluting beads for the treatment of hepatocellular carcinoma: Now and future,” *Clin. Mol. Hepatol.*, vol. 21, no. 4, pp. 344–348, Dec. 2015, doi: 10.3350/CMH.2015.21.4.344.
- [20] N. Venkatanarasimha *et al.*, “Radioembolisation of hepatocellular carcinoma: a primer,” *Clin. Radiol.*, vol. 72, no. 12, pp. 1002–1013, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.CRAD.2017.07.021.
- [21] E. A. Wang, J. P. Stein, R. J. Bellavia, and S. R. Broadwell, “Treatment options for unresectable HCC with a focus on SIRT with Yttrium-90 resin microspheres,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 71, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.1111/IJCP.12972.
- [22] X. L. Xu, X. Di Liu, M. Liang, and B. M. Luo, “Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: Systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis,” *Radiology*, vol. 287, no. 2, pp. 461–472, May 2018, doi: 10.1148/RADIOL.2017162756.
- [23] J. Louis Hinshaw, M. G. Lubner, T. J. Ziemlewicz, F. T. Lee, and C. L. Brace, “Percutaneous tumor ablation tools: Microwave, radiofrequency, or cryoablation-what should you use and why?,” *Radiographics*, vol. 34, no. 5, pp. 1344–1362, Sep. 2014, doi: 10.1148/RG.345140054.
- [24] M. Pompili *et al.*, “Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm. Results of a multicenter Italian survey,” *J. Hepatol.*, vol. 59, no. 1, pp. 89–97, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.JHEP.2013.03.009.
- [25] V. Chernyak *et al.*, “Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients,” *Radiology*, vol. 289, no. 3, pp. 816–830, Dec. 2018, doi: 10.1148/radiol.2018181494.
- [26] N. Voizard *et al.*, “Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-

- RADS: a pictorial review,” *Insights into Imaging*, vol. 10, no. 1. Springer, Dec. 01, 2019, doi: 10.1186/s13244-019-0801-z.
- [27] J. H. Shim *et al.*, “Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models,” *Radiology*, vol. 262, no. 2, pp. 708–718, Feb. 2012, doi: 10.1148/radiol.11110282.
- [28] L. Liu *et al.*, “EASL- and mRECIST-Evaluated Responses to Combination Therapy of Sorafenib with Transarterial Chemoembolization Predict Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 20, no. 6, pp. 1623–1631, 2014, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1716.
- [29] E. L. Shropshire *et al.*, “LI-RADS Treatment Response Algorithm: Performance and Diagnostic Accuracy,” <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182135>, vol. 292, no. 1, pp. 226–234, Apr. 2019, doi: 10.1148/RADIOL.2019182135.
- [30] S. Y. Youn *et al.*, “Diagnostic performance of Liver Imaging Reporting and Data System treatment response algorithm: a systematic review and meta-analysis.,” *Eur. Radiol.*, Jan. 2021, doi: 10.1007/s00330-020-07464-7.
- [31] N. Seo *et al.*, “Evaluation of treatment response in hepatocellular carcinoma in the explanted liver with Liver Imaging Reporting and Data System version 2017,” *Eur. Radiol.*, vol. 30, no. 1, pp. 261–271, Jan. 2020, doi: 10.1007/s00330-019-06376-5.
- [32] K. Bartnik, J. Podgórska, G. Rosiak, K. Korzeniowski, and O. Rowiński, “Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization,” *Abdom. Radiol. (New York)*, vol. 47, no. 1, pp. 115–122, Jan. 2022, doi: 10.1007/S00261-021-03272-9.
- [33] A. Aslam *et al.*, “Hepatocellular carcinoma Liver Imaging Reporting and Data Systems treatment response assessment: Lessons learned and future directions.,” *World J. Hepatol.*, vol. 12, no. 10, pp. 738–753, Oct. 2020, doi: 10.4254/wjh.v12.i10.738.
- [34] E. L. Shropshire *et al.*, “LI-RADS treatment response algorithm: Performance and diagnostic accuracy,” *Radiology*, vol. 292, no. 1, pp. 226–234, Apr. 2019, doi: 10.1148/radiol.2019182135.
- [35] M. Chaudhry *et al.*, “The LI-RADS Version 2018 MRI treatment response algorithm: Evaluation of ablated hepatocellular carcinoma,” *Radiology*, vol. 294, no. 2, pp. 320–326, 2020, doi: 10.1148/radiol.2019191581.
- [36] X. Deng *et al.*, “Surface modifying oligomers used to functionalize polymeric surfaces: Consideration of blood contact applications,” *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 131, no. 14, Jul. 2014, doi: 10.1002/APP.40328.
- [37] R. Gillmore *et al.*, “EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization,” *J. Hepatol.*, vol. 55, no. 6, pp. 1309–1316, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.007.
- [38] Y. Zhang *et al.*, “Performance of LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in tumor response evaluation and survival prediction of patients with single hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation,” *Ann. Transl. Med.*, vol. 8, no. 6, pp. 388–388, Mar. 2020, doi: 10.21037/atm.2020.03.120.





**Komisja Bioetyczna  
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym**

Tel.: 022/ 57 - 20 -303  
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61  
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl  
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 06.03 2023

AKBE/ 80 / 2023

Lek. Krzysztof Bartnik,  
II Zakład Radiologii Klinicznej  
ul. Banacha 1a  
00-097 Warszawa

**OŚWIADCZENIE**

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 06 marca 2023 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "System LI-RADS w małoinwazyjnym leczeniu raka wątrobowokomórkowego." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2018 r poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

Joanna Podgórska  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- a. Interpretacja badań obrazowych i uzupełnianie bazy danych
- b. Korespondencja z redakcją
- c. Uzupełnianie tabel
- d. Udział w pisaniu dyskusji
- e. Uwagi i edytowanie manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 13 %.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

Joanna Podgórska  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 22.02.23  
(miejsowość, data)

Gregor Rosiak  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- a. Interpretacja niejednoznacznych badań obrazowych
- b. Uwagi i edytowanie manuskryptu
- c. Edytowanie danych graficznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 7%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

.....  
Gregor Rosiak  
(podpis oświadczającego)

Warszawa 21.02.23  
(miejsowość, data)

Krzysztof Konecniowski  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- a. Wykonywanie procedur medycznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.



(podpis oświadczającego)

W-wa. 22-02-2022  
(miejsowość, data)

Jelena Groni  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w uzupełnianiu bazy danych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%,

obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

Jelena Groni  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 23.02.23  
(miejsowość, data)

Michał Sajdek  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Pomoc w uzupełnianiu bazy danych


Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%,

obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

  
(podpis oświadczającego)

Wiannowa, 23.02.23  
(miejsowość, data)

prof. Tadeusz Wróblewski  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Koordynowanie leczenia pacjentów

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

.....  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 22.02.23  
(miejsowość, data)

Krzysztof Ziemiwicz  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Koordynowanie leczenia pacjentów

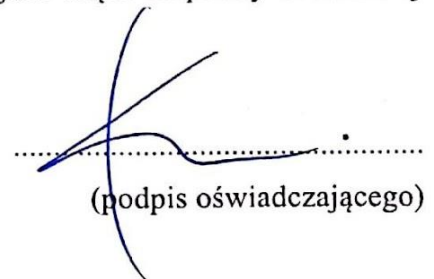
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%,

obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

  
(podpis oświadczającego)



Warszawa, 21.02.23  
(miejsowość, data)

Paweł Mychowski  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

Koordynowanie leczenia pacjentów

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%,

obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.



(podpis oświadczającego)

Wawrzona, 23.02.2023  
(miejsowość, data)

Olgerd Rowiński  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Performance of initial LI-RADS 2018 treatment response in predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma following TACE: a retrospective, single-center cohort study*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- a. Koordynowanie leczenia pacjentów
- b. opieka nad doktorantem

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

**KIEROWNIK**  
Zakładu Radiologii Klinicznej

Prof. nadzw. dr hab. n. med.

Olgerd Rowiński  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 28.02.23  
(miejsowość, data)

Jasna Podgórska  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- a. Interpretacja badań obrazowych i uzupełnianie bazy danych
- b. Korespondencja z redakcją
- c. Uzupełnianie tabel
- d. Udział w pisaniu dyskusji
- e. Uwagi i edytowanie manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 16%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

Jasna Podgórska  
(podpis oświadczającego)

Warszawa 22.02.23  
(miejsowość, data)

Gregorz Rosiak  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- a. Interpretacja niejednoznacznych badań obrazowych
- b. Uwagi i edytowanie manuskryptu
- c. Edytowanie danych graficznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 9%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupelnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

Gregorz Rosiak  
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 21.02.23  
(miejsowość, data)

Krzysztof Honemiuski  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- a. Wykonywanie procedur medycznych

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupelnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

  
.....

(podpis oświadczającego)

Warszawa, 23.02.2023  
(miejsowość, data)

Olgiwoł Rowiński  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Inter-observer agreement using the LI-RADS version 2018 CT treatment response algorithm in patients with hepatocellular carcinoma treated with conventional transarterial chemoembolization*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- a. Koordynowanie leczenia pacjentów
- b. opieka nad doktorantem

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2%.

Wkład lek. Krzysztofa Bartnika w powstawanie publikacji określam jako 70%, obejmował on:

- a. Zainicjowanie pomysłu, koncepcji i projektu badania
- b. Metodologia
- c. Interpretacja wyników
- d. Przegląd literatury
- e. Projekt bazy danych
- f. Uzupełnianie bazy danych
- g. Pisanie abstraktu, wstępu, metodologii, wyników oraz dyskusji
- h. Interpretacja badań obrazowych
- i. Obliczenia statystyczne
- j. Projekt tabel i ich uzupełnianie
- k. Przygotowanie danych graficznych i wykresów
- l. Analiza danych
- m. Interpretacja wyników
- n. Pozyskiwanie funduszy na korektę językową
- o. Opieka nad integralnością badania

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Bartnika.

**KIEROWNIK**  
Zakładu Radiologii Klinicznej  
Prof. nadzw. dr hab. n. med.  
**Olgiwoł Rowiński**  
(podpis oświadczającego)