

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan kanker hepar primer yang terjadi akibat tumbuhnya sel hepatosit secara abnormal. HCC adalah salah satu kanker dengan prevalensi dan insidensi tertinggi di dunia. Insidensi HCC pada tahun 2018 mencapai 841.080 kasus sehingga menduduki peringkat kelima kejadian kanker di dunia dan peringkat keempat kanker yang menyebabkan kematian yaitu sebanyak 781.631 kasus kematian. (Globocan) HCC di Indonesia masuk 4 besar kasus kanker dengan 18.468 kasus baru di tahun 2018 dan sekitar 18.148 orang diantaranya meninggal dunia. Tingkat kejadian HCC juga dapat dilihat berdasarkan perbandingan jenis kelamin di Indonesia HCC menempati posisi kedua pada pria 12.4 per 100.000 penduduk dan posisi kedelapan pada wanita 3.7 per 100.000 penduduk. (World Health Organization) HCC dapat timbul pada semua golongan usia dengan rata-rata usia kejadian penyakit adalah 43,7 tahun. (W. Desen and W. Japaries). Pada negara risiko tinggi dengan prevalensi HBV yang besar, rata-rata usia terdiagnosis KHS adalah usia dibawah 60 tahun. Berbagai etiologi yang menyebabkan cedera hepar kronis merupakan faktor risiko dari HCC. (J. A. Marrero et al) HCC memiliki prognosis yang buruk karena sifatnya yang agresif dan sebagian besar pasien HCC tidak menunjukkan gejala sampai mereka berada pada tahap akhir penyakit sehingga terjadi keterlambatan diagnosis dan pengobatan. (I. M. Loho et al)

Prognosis untuk HCC yang tidak diobati umumnya buruk dan perawatan kuratif untuk penyakit ini terdiri dari reseksi bedah, ablasi frekuensi radio dan transplantasi hepar. (Cammà C et al) Terapi non-kuratif untuk HCC termasuk *Transcatheter arterial chemoembolization* (TACE), *Transcatheter arterial chemoinfusion* (TACI), *continuous transarterial*

chemoinfusion, radioembolisasi, terapi penargetan molekuler seperti itu sebagai sorafenib dan terapi radiasi.(L. lovet JM et al) TACE adalah prosedur dimana agen emboli disuntikkan ke dalam feeding arteri tumor untuk menghilangkan sumber vaskular utamanya melalui embolisasi; ini menyebabkan iskemik nekrosis tumor yang ditargetkan.(L.lovet JM et al)

Tatalaksana TACE dan TACI telah masuk dalam berbagai pedoman tatalaksana dan menjadi prosedur standart untuk pasien dengan hepatocellular carcinoma stadium intermediet yang tidak dapat dilakukan reseksi bedah. Seperti yang dijelaskan pada pedoman tatalaksana oleh *The Barcelona-Clínic Liver Cancer Classification* (BCLC), Kemoembolisasi transarteri direkomendasikan untuk multinodular tumor besar tanpa gejala, tanpa invasi vaskular atau penyebaran ekstrahepatik (BCLC stadium B). Hal serupa juga dijelaskan pada pedoman tatalaksana yang dikeluarkan oleh *Japan Society of Hepatology Clinical Practice Guidelines for HCC 2017* (4th JSH-HCC guidelines), TACE juga direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama, dan *hepatic arterial infusion chemotherapy* (HAIC) atau terapi bertarget molekuler direkomendasikan sebagai terapi pilihan kedua untuk hingga empat HCC. (4th JSH-HCC guidelines)

Pada penelitian meta-analisis sebelumnya yang dilakukan oleh Riccardo Lencioni dan Thierry de Baere mendapati median overall survival pasien HCC yang menerima *transcatheter arterial chemoterapi* dengan lipiodol dalam analisis ini 19,4 bulan yang konsisten dengan data yang dilaporkan dalam meta-analisis sebelumnya yang secara statistik lebih superior dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima lipiodol. (R.Lencioni et al)

Transcatheter arterial chemolipiodol infusion (TACL) adalah variasi dari TACE yang juga menghantarkan agen kemoterapi dengan konsentrasi tinggi ke jaringan tumor, tetapi berbeda karena embolisasi menggunakan partikel padat tidak dilakukan. Dalam TACL, larutan kemoterapi diemulsikan dalam lipiodol, yang berfungsi untuk mengonsentrasikan serapannya pada tumor yang ditargetkan. Lipiodol terakumulasi dalam tumor dan kemudian

disimpan untuk jangka waktu yang lama. Dengan menginfus emulsi lipiodol yang dicampur dengan obat kemoterapi melalui arteri hepatic terjadi mikro-embolisasi pembuluh tumor dan pelepasan lambat obat kemoterapi. Metode ini adalah modalitas alternatif yang digunakan di banyak negara Asia, tetapi sampai saat ini hanya sedikit penelitian yang menguji hasil klinis dari teknik ini.(R.Lencioni et al) Selain itu, hanya ada beberapa penelitian yang menggunakan TACL untuk HCC yang tidak dapat dioperasi, terutama pada pasien berisiko tinggi. Dimana masi sangat jarang penelitian yang meneliti tingkat respons tumor, tingkat komplikasi terkait prosedur, dan tingkat kelangsungan hidup pada sejumlah besar pasien berisiko tinggi dengan HCC yang tidak dapat dioperasi yang diobati dengan TACL. (H.J. Yoon et al)

Di Indonesia khususnya Makassar belum ada penelitian yang mengevaluasi tentang efikasi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol pada pasien hepatocellular carcinoma. Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, pasien hepatoma yang dirujuk ke bagian Radiologi Intervensi untuk menjalani terapi *transcatheter arterial chemotherapy* juga menunjukkan respon terapi yang bervariasi. Umumnya pasien datang dengan hepatoma stadium lanjut, ukuran tumor yang besar dan multifokal, serta fungsi hepar yang mulai terganggu.

Berdasarkan uraian di atas serta kurangnya ulasan mengenai praktik *transcatheter arterial chemotherapy* di institusi-institusi di Indonesia maka peneliti tertarik melakukan penelitian untuk meneliti dan membandingkan efektifitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2 Kajian Pustaka

1.2.1 Definisi

Karsinoma hepatocellular atau dikenal juga dengan sebutan hepatoma atau *HCC* didefinisikan sebagai proses keganasan yang terjadi pada liver diperkirakan berasal dari perkembangan sel-sel utama hepar atau yang disebut hepatosit. Hepatoma merupakan temuan keganasal paling sering pada liver dimana dilaporkan sekitar 75% dari seluruh kasus keganasan liver merupakan hepatoma (Van Malenstein H, Van Pelt J, Verslype C)

1.2.2 Etiologi dan Faktor Resiko

I. Infeksi Virus

Infeksi kronis oleh virus hepatitis B (HBV) dan virus hepatitis C (HCV) adalah faktor risiko tradisional yang terkait dengan HCC masing-masing selama 33.600 tahun dan 1.000 tahun. Mekanisme terkait virus yang mendorong hepatokarsinogenesis bersifat kompleks dan menyebabkan sirosis hepar, yang berkembang menjadi HCC pada sekitar 80-90% kasus. (Diwakar S et al) HBV sebagian adalah virus DNA sirkular beruntai ganda, yang termasuk dalam genus *Avihepadnavirus* dari keluarga *Hepadnaviridae*. Infeksi HBV menyumbang 75-80% dari HCC terkait virus dan menginfeksi lebih dari 240 juta orang di seluruh dunia. Penggabungan materi genetik virus ini ke dalam genom manusia menyebabkan inaktivasi p53, peradangan, atau stres oksidatif, yang menyebabkan hepatokarsinogenesis. HCC yang diinduksi HBV dapat berupa sirosis dan non-sirosis dan melibatkan serangkaian proses seperti proliferasi dan hilangnya kontrol pertumbuhan (disebabkan oleh inaktivasi p53), siklus nekrosis dan regenerasi yang berkelanjutan (akibat inflamasi), dan aktivasi berbagai onkogenik. Jalur seperti jalur PI3K/Akt/ STAT3 dan Wnt/b-catenin (induksi stres oksidatif), yang semuanya menyebabkan ketidakstabilan genomik. (Diwakar S et al)

Berlawanan dengan HBV, virus Hepatitis C (HCV) adalah virus RNA beruntai tunggal yang tidak terintegrasi milik genus Hepacivirus dari keluarga Flaviviridae. HCV menginfeksi lebih dari 57 juta orang di seluruh dunia dan menyumbang 10-20% dari HCC terkait virus. (Diwakar S et al) Tidak seperti infeksi HBV, tidak ada integrasi materi genetik ke dalam genom inang oleh virus HCV. Ini adalah protein HCV (protein struktural dan non-struktural) yang memainkan peran penting dalam pengembangan HCC. Hepatarsinogenesis yang diinduksi HCV sangat kompleks yang melibatkan aktivasi beberapa jalur seluler dan dimulai dengan pembentukan infeksi HCV yang menyebabkan peradangan hepar kronis, yang selanjutnya berkembang menjadi sirosis hepar dan perkembangan HCC. Protein HCV baik secara langsung maupun tidak langsung memodulasi berbagai aktivitas seluler inang, termasuk regulasi transkripsi, modulasi sitokin, regulasi pertumbuhan hepatosit, dan metabolisme lipid yang menyebabkan cedera hepar kronis. Selain menginduksi stres oksidatif dan stres retikulum endoplasma (ER), protein HCV juga diketahui menyebabkan perubahan epigenetik dengan memodulasi micro RNA (miRNA) dan long noncoding RNA (lncRNA) dalam sel inang. Dengan demikian, HCV menunjukkan kecenderungan yang tinggi (60-80%) untuk menginduksi infeksi kronis dan menyebabkan sirosis hepar 10-20 kali lipat lebih tinggi daripada HBV. Jalur angiogenik dan metastatik yang diaktifkan oleh HCV selanjutnya mendorong transformasi keganasan hepatosit dan mempercepat perkembangan HCC. Virus hepatitis D (HDV) dan human immunodeficiency virus (HIV) juga dianggap sebagai modulator HCC. (Diwakar S et al)

II. Karsinogenesis

Selain virus hepatitis, karsinogen kimiawi juga berperan penting dalam etiologi HCC. Paparan karsinogen termasuk aflatoksin, merokok tembakau, vinil klorida, arsenik, dan berbagai bahan kimia lainnya bertindak baik secara independen atau dalam kombinasi dengan virus untuk menyebabkan kerusakan DNA, menginduksi sirosis hepar, dan

berkontribusi terhadap HCC. Aflatoxin adalah karsinogen hepar yang kuat yang diproduksi oleh jamur *Aspergillus*, yang ditemukan mencemari bahan makanan seperti kacang tanah, jagung, kacang kedelai yang disimpan dalam kondisi lembab. Mikotoksin ini menginduksi mutasi pada gen penekan tumor p53 dan menyebabkan pertumbuhan sel hepar tanpa hambatan yang mengarah pada perkembangan HCC. Dilaporkan bahwa bahan kimia dalam asap tembakau (4-aminobiphenyl dan hidrokarbon aromatik polisiklik), pinang (nitrosamines), dan daun sirih (safrol) menyebabkan hepatotoksitas. Selain itu, penelitian telah menunjukkan bahwa paparan manusia terhadap kontaminan air tanah (bahan kimia seperti kadmium, timbal, nikel, arsenik), pelarut organik (toluena, dioksin, xilena), dan bahan kimia seperti vinil klorida dan dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) telah terbukti meningkat. risiko HCC karena memberikan efek hepatokarsinogenik melalui induksi stres oksidatif dan pemendekan telomer. (Diwakar S et al)

Penyakit Herediter

Gangguan metabolisme tertentu seperti hemokromatosis herediter, defisiensi α 1-antitripsin, penyakit Wilson, dan porfiria hepar berhubungan dengan risiko tinggi perkembangan HCC. Penyakit herediter ini diketahui memicu hepatokarsinogenesis sebagai akibat dari peningkatan peradangan dan kerusakan hepatoselular. (Diwakar S et al)

III. Sindrom Metabolik

Diabetes melitus, salah satu komponen dari sindrom metabolik telah terbukti menyebabkan sekitar 7% kasus HCC di seluruh dunia. Meta-analisis telah menunjukkan bahwa diabetes dikaitkan dengan HCC independen dari hepatitis virus di mana pasien diabetes menunjukkan risiko 2-3 kali lipat lebih besar dalam mengembangkan HCC dibandingkan dengan kontrol non-diabetes. Kondisi patofisiologis seperti hiperglikemia, hiperinsulinemia, resistensi insulin, dan aktivasi jalur pensinyalan faktor pertumbuhan seperti insulin memberikan hubungan yang kuat untuk

diabetes menjadi faktor risiko dalam patogenesis HCC.(Diwakar S et al) Obesitas, keadaan patologis yang ditandai dengan resistensi insulin, hiperinsulinemia, dan peradangan juga terkait erat dengan HCC. Ditunjukkan bahwa peningkatan spesies oksigen reaktif, disregulasi adipokin, dan remodeling jaringan adiposa, perubahan mikrobiota usus, dan disregulasi mikroRNA meningkatkan risiko relatif HCC pada pasien obesitas. Dengan demikian, obesitas adalah salah satu penyebab umum NAFLD, yang juga merupakan faktor risiko HCC.(Diwakar S et al)

IV. Fatty Liver Disease

Selama dekade terakhir, *fatty liver disease* muncul sebagai penyebab utama penyakit hepar kronis yang berkembang menjadi HCC. Skenario yang berubah dikaitkan dengan peningkatan terapi antiviral untuk HCC terkait virus. Dengan meningkatnya kecenderungan terhadap pola diet barat, perubahan sosiokultural dan gaya hidup dengan aktivitas fisik yang terbatas atau tanpa aktivitas fisik telah secara tajam meningkatkan tingkat kejadian HCC terkait NAFLD dan AFLD di seluruh benua. Spektrum patologis cedera hepar dalam meningkatkan kejadian HCC serupa pada dua penyakit perlemakan hari ini meskipun memiliki asal patogen yang berbeda dengan beberapa ciri utama yang berbeda. Selain itu, diet tinggi kalori dan etanol bekerja secara sinergis pada berbagai tingkatan yang mempotensiasi hepatokarsinogenesis.(Diwakar S et al)

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

NAFLD ditandai dengan akumulasi lipid hepar yang berlebihan (steatosis), yang selanjutnya bertransisi menjadi steatohepatitis setelah peradangan, menjadi sirosis dan HCC. Ini adalah kondisi patofisiologis yang tidak terkait dengan konsumsi alkohol berlebihan atau penyebab sekunder lainnya seperti infeksi virus dan penyakit hepar keturunan. NAFLD secara klasik dikaitkan dengan gangguan metabolisme seperti obesitas, hipertensi, dislipidemia, resistensi insulin, dan diabetes tipe 2. Sebuah meta-analisis oleh Younossi et al. (86 penelitian dari 22 negara yang dilakukan antara

tahun 1989 dan 2015) melaporkan bahwa prevalensi NAFLD di seluruh dunia adalah 25,24%.¹⁴ Prevalensi NAFLD bervariasi di seluruh benua dengan tertinggi di Timur Tengah (31,79%) diikuti oleh Amerika Selatan (30,45%), Asia (27,37%), Amerika Utara (24,13%), Eropa (23,71%), dan Afrika (13,48%). Studi juga menunjukkan bahwa NAFLD lebih umum pada pria (42% untuk pria kulit putih vs 24% untuk wanita kulit putih) dan prevalensi NAFLD meningkat seiring bertambahnya usia. (Diwakar S et al) Namun, karena obesitas meningkat pada anak-anak dan remaja, terjadi peningkatan prevalensi NAFLD dan HCC terkait NAFLD dibandingkan dengan orang dewasa. Sementara penelitian telah menunjukkan bahwa NAFLD menyumbang sekitar 13% dari kasus HCC, Wong et al., telah melaporkan bahwa NAFLD adalah etiologi yang tumbuh paling cepat, yang merupakan indikasi transplantasi hepar pada pasien HCC. Studi dari tindak lanjut jangka panjang pasien perlemakan hepar non-alkohol telah menunjukkan prevalensi HCC masing-masing terjadi 0,5 dan 2,8% pada NAFLD.

Alcoholic Fatty Liver Disease (AFLD)

Seperti namanya, AFLD dikaitkan dengan konsumsi alkohol berlebihan yang menyebabkan cedera hepar oleh penumpukan lemak, peradangan, dan jaringan parut yang mengarah ke HCC, yang bisa berakibat fatal. Secara global, prevalensi AFLD meningkat dan telah menjadi kontributor yang signifikan terhadap beban penyakit hepar terhitung sebesar 30% dari kematian terkait HCC. Tingkat konsumsi alkohol yang "aman" sebagaimana didefinisikan dalam pedoman diet di Amerika Serikat adalah dua minuman beralkohol untuk pria dan satu minuman beralkohol untuk wanita per hari (354.8 ml bir, 147.8 ml anggur, atau 29.5 ml minuman keras) menyumbang sekitar 14 g alkohol (didefinisikan sebagai minuman standar oleh WHO). Sebaliknya, konsumsi alkohol berlebihan (masing-masing lebih dari 14 minuman/minggu dan 7 minuman/minggu untuk pria dan wanita) dianggap menyebabkan AFLD. Tingkat ambang batas asupan alkohol yang menyebabkan efek hepatotoksik bervariasi dan

tergantung pada berbagai faktor seperti jenis kelamin, etnis, dan genetika. Sebuah studi prospektif berbasis populasi besar yang dilakukan oleh Becker et al., selama 12 tahun telah memberikan bukti bahwa perempuan lebih rentan terhadap efek toksik alkohol daripada laki-laki untuk setiap tingkat asupan alkohol.(Diwakar S et al) Mekanisme yang mungkin termasuk aktivitas alkohol dehidrogenase (ADH) lambung yang lebih rendah pada wanita dan kadar estrogen yang mengaktifkan sel Kupffer karena peningkatan permeabilitas usus dan kadar endotoksin portal yang menyebabkan cedera hepar akibat alkohol. Selain itu, penelitian telah menunjukkan bahwa di Amerika Serikat, dibandingkan dengan peminum kulit putih, kulit hitam, dan Hispanik memiliki peningkatan enzim hepar dua kali lipat. Karena tidak ada perbedaan yang signifikan di antara kelompok etnis lain, faktor-faktor seperti polimorfisme gen yang terkait dengan metabolisme alkohol (ADH, CYP2E1) dan enzim antioksidan dan gen yang mengkode sitokin juga diselidiki terkait dengan penyakit hepar alkoholik. Namun, tetap penting untuk mempertimbangkan faktor-faktor seperti jumlah dan jenis konsumsi alkohol serta status sosial ekonomi dengan perkembangan AFLD. Sesuai laporan status global tentang alkohol dan kesehatan, 2018, ada 2,3 miliar peminum aktif di seluruh dunia.(Diwakar S et al)

1.2.3 Patofisiologi

Proses terbentuknya hepatoma terjadi melalui serangkaian proses hepatokarsinogenesis yang mana terjadi perubahan sel sel hepar yang normal menjadi hepatocellular carcinoma melalui beberapa tahapan. Tahapan tahapan ini terjadi pada tingkat molekuler dan seluler yang ditandai dengan kumpulan perubahan epigenetic dan genetic secara progresif pada tingkat histologis yang ditandai oleh perkembangan lesi mulai dari prakanker hingga menjadi lesi ganas.(Park YN)

I. Mekanisme Molekuler dan Seluler Hepatokarsinogenesis

Tranformasi sel-sel normal menjadi ganas kemudian menjadi hepatoma pada pasien dengan penyakit hepar kronis memiliki mekanisme molekuler dan seluler yang belum diketahui hingga saat ini. (Brody RI dan Theise ND) Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peradangan kronis memiliki andil penting karena menyebabkan siklus berulang pada cedera sel, kematian, dan regenerasi berulang, sebuah lingkungan yang mendukung pensinyalan sel yang menyimpang, perubahan epigenetik, mutasi, dan akumulasi kerusakan genetik.

Fase preneoplastik yang lama merupakan permulaan dari perubahan molekuler ini dimana terjadi bertahun-tahun sebelum timbulnya sirosis hepatis. Dalam fase ini, tidak ditemukan atau hanya sedikit perubahan structural pada gen atau kromosom. (Trevisani F et al) Selanjutnya, pada fase neoplastik terjadi perubahan structural yang semakin banyak pada sel-sel hepar. Perubahan genom yang terjadi pada hepatokarsinogenesis bersifat heterogen, beragam kombinasi gen yang berubah dan jalur regulasi terlibat. (Trevisani F et al) Sirosis bukan merupakan kondisi premalignant walaupun mayoritas hepatoma terjadi pada pasien dengan sirosis hepatis. Sirosis merupakan proses yang terjadi bersamaan dan berkembang dari waktu ke waktu sebagai respon kepada paparan sama yang menyebabkan proses hepatokarsinogenesis

II. Perubahan Patologis Hepatokarsinogenesis

Hepatokarsinogenesis secara patologis, ditandai oleh tahapan diferensiasi progresif dari lesi noduler abnormal yang fenotipik. (Park.YN) Dimana tahapan-tahapan tersebut diuraikan dibawah ini:

Nodul sirosis

Dikenal juga dengan istilah nodul regenerative terkait sirosis yang didefinisikan sebagai area bulat, berbatas tegas yang didapat pada parenkim sirosis disertai jaringan fibrotik disekitarnya, serta berdiameter diantara 1 sampai 1.5 mm. Dikatakan sebagai "nodul sirosis besar" atau "nodul regeneratif besar" jika berdiameter lebih besar dari 1 cm. Nodul

sirosis saling menyerupai satu samalain dalam parenkim hepar sehingga tidak ada yang lebih menonjol. Ketiadaan tampilan klon secara histologis dan sel-sel fenotip yang normal menyebabkan nodul sirosis dianggap sebagai lesi jinak.(Park.YN)

Fokus displasia

Fokus displasia merupakan lesi yang memiliki diameter kurang dari 1mm atau lesi mikroskopis. terdiri dari hepatosit dengan tampilan prakanker seperti perubahan sel kecil yang timbul dalam nodul sirosis atau, pada kasus tanpa disertai sirosis akan tampak dalam lobulus tunggal. Temuan lesi jenis ini didapatkan secara kebetulan pada evaluasi histologis dan tidak dapat dideteksi melalui pencitraan in vivo. Riwayat alamiah dari lesi ini kurang dipahami karena keterbatasan dalam mendeteksi atau mengikutinya secara in vivo. Diprediksi bahwa fokus displasia dapat berkembang menjadi nodul displasia.(Frenette C, Gish RG)

Nodul displasia

Nodul displasia merupakan lesi noduler yang umumnya memiliki diameter 1-1.5 cm, memiliki perbedaan makroskopik seperti ukuran, konsistensi dan warna serta memiliki tampilan makroskopis dari latar belakang parenkim.

Nodul jenis ini dijumpai pada lebih dari 25% pasien dengan sirosis heoatis namun terkadang dijumpai pula pada pasien tanpa sirosis hepatis dan sering lebih dari satu atau multiple. Temuan atipika sitologis dan arsitektur menjadi dasar dalam mengklasifikasikan nodul dysplasia sebagai derajat rendah atau tinggi.(Park.YN)

Nodul displasia derajat rendah memiliki keserupaan dengan nodul sirosis secara histologis. Hepatosit tidak menunjukkan atipika sitologi, dan tidak ada sub-nodul ekspansil atau perubahan arsitektur di luar dari nodul sirosis yang diamati. Selanjutnya nodul displasia dengan derajat tinggi memiliki keserupaan dengan hepatoma yang berdiferensiasi baik. Sel-sel menunjukkan atipika seluler, meskipun hal itu tidak cukup untuk

menegakkan diagnosis hepatoma. Mungkin dapat dijumpai perubahan arsitektur, termasuk pengaturan hepatosit dalam trabekula dan pseudogland.(Bruix J et al) Subnodul ekspansil dengan berbagai derajat atipika dapat diamati. Nodul displasia derajat rendah secara klinis yang dianggap lesi preneoplastik dengan risiko sedikit meningkat dari transformasi ganas, sedangkan nodul displasia derajat tinggi dianggap sebagai prekursor lanjut hepatoma dengan risiko tinggi transformasi. Kandungan satu atau lebih subnodul hepatoma yang berdeferensiasi baik dapat dijumpai pada nodul displastik tingkat tinggi.(Theise ND et al)

Hepatoma dini

Tahap awal perkembangan suatu hepatoma dikenal dengan istilah hepatoma dini, pengertian yang sama dengan "carcinoma in situ" atau "carcinoma mikroinvasif" dari organ lain. Hepatoma dini tumbuh secara perlahan menggantikan jaringan sehat pada parenkim hepar. Ketika sel-sel menyebar, hepatoma mengelilingi jalur portal dan vena sentral di sampingnya tetapi tidak mendesak atau merusak struktur ini sepenuhnya, hal berbeda dijumpai pada hepatoma progresif yang mendesak serta merusak parenkim hepar.

Hepatoma dini mempunyai diameter 1-1.5 cm serta jarang ditemukan lebih dari 2 cm. Temuan makroskopis hepatoma dini kebanyakan memiliki ukuran kecil dan sering dikenal dengan sebutan "Nodul kecil samar HCC" atau "HCC kecil dengan batas tidak jelas." Meski tahapan perubahan hepatoma dini menjadi hepatoma progresif belum diketahui dengan pasti, hepatoma dini dianggap sebagai precursor dari hepatoma progresif. Namun dapat dijumpai juga hepatoma yang tidak berasal dari perkembangan hepatoma dini namun muncul sebagai subnodul yang dapat diekspansikan dalam nodul displasia tingkat tinggi tanpa transisi melalui morfologi nodul samar.(Khalili K et al)

Hepatoma progresif

Hepatoma progresif didefinisikan sebagai lesi ganas yang mempunyai kecenderungan untuk menginvasi pembuluh darah. Mempunyai berbagai variasi tampilan makroskopik dan histologic yang dipengaruhi oleh ukuran lesi

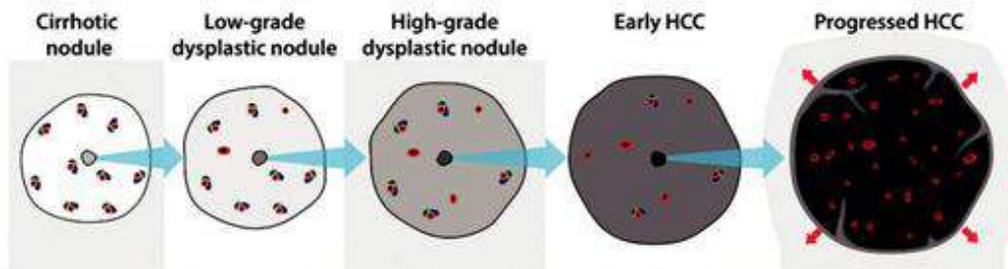
Ukuran yang lebih kecil dari 2 cm pada hepatoma progresif dapat disebut sebagai "hepatoma kecil dan progresif". Tidak seperti hepatoma dini, hepatoma kecil dan progresif bertambah besar dengan meluas dan mendesak parenkim sehat yang berdekatan. Gambaran khas dari hepatoma progresif ialah adanya kapsul tumor yang mengelilinginya serta mengandung depta fibrosa internal Secara histologis, Sebagian besar hepatoma kecil dan progresif yakni sekitar 80% dari berdiferensiasi buruk dan 20% sisanya terdiri dari komponen yang berdiferensiasi dengan baik hingga sedang. Mayoritas hepatoma kecil dan progresif dihubungkan dengan invasi vaskular dan metastasis intrahepatik.(Park YN)

Hepatoma yang berukuran diameter lebih dari 2 cm disebut sebagai "hepatoma besar." Dibandingkan dengan hepatoma yang kecil dan progresif, hepatoma besar cenderung memiliki tingkat histologis yang lebih tinggi, perilaku biologis yang lebih agresif, dan frekuensi invasi vaskular dan metastasis yang lebih tinggi. Kebanyakan hepatoma besar adalah tumor ekspansil dengan morfologi nodular dan dikelilingi oleh kapsul tumor secara makroskopis. Ciri khas dari hepatoma besar ialah arsitektur mosaik yang dibentuk oleh beberapa nodul tumor internal yang dipisahkan oleh septasi fibrosa dan area perdarahan, nekrosis, dan kadang-kadang metamorfosis berlemak.(Theise ND)

Hepatoma multifokal

Hepatoma yang multifocal didapati pada lebih dari sepertiga pasien dengan hepatoma dimana ini dibentuk oleh nodul-nodul tumor yang tidak dapat dideferensiasikan dengan parenkim hepar yang sehat/norma.(Theise ND et al) Multifokalitas kemungkinan diakibatkan oleh perkembangan

sinkron dari beberapa tumor hepar yang independen (*multicentric hepatocarcinogenesis*) atau metastasis intrahepatik dari tumor primer.(Trevisani F et al)



Gambar 1. Hepatokarsinogenesis. Ditandai oleh seleksi dan perluasan subnodul yang kurang berdiferensiasi dalam nodul induk yang berdiferensiasi lebih baik. Subnodul tumbuh dan akhirnya menggantikan (panah biru) nodul induknya. HCC progresif menunjukkan pertumbuhan ekspansil (panah merah) dan secara khas dibungkus oleh septa fibrosa. Nodul dini tidak memiliki struktur ini dan menunjukkan penggantian pertumbuhan. HCC progresif biasanya menunjukkan hipervaskularisasi arteri dibandingkan dengan hepar normalnya, sedangkan nodul dini biasanya tidak.(Park YN)

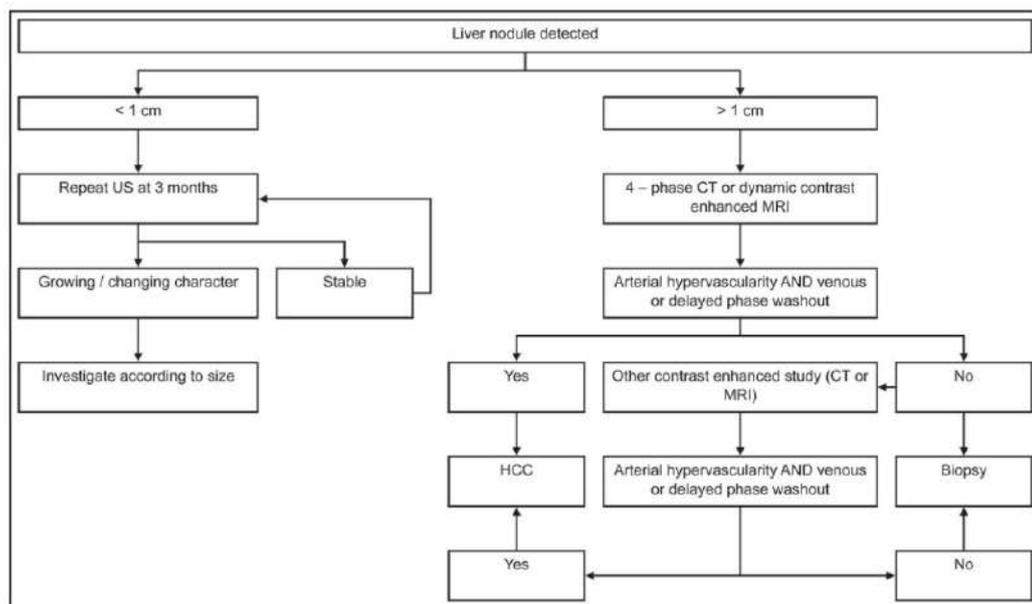
1.2.4 Diagnosis

I. Pedoman Diagnostik

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) didirikan pada tahun 1950, memberikan rekomendasi yang didukung data untuk surveilans, diagnosis, stadium, dan pengobatan HCC. Guidelines AASLD saat ini adalah sebagai berikut: Skrining rutin direkomendasikan untuk HCC pada pasien di tingkat resiko tinggi, seperti mereka dengan penyakit hepar kronis. Skrining awal dilakukan dengan USG abdominal dengan interval 6 bulan. Nodul yang lebih kecil dari 1 cm harus dievaluasi dengan USG dengan interval 3 bulan dengan pengawasan rutin 6 bulan untuk dilanjutkan setelah stabilitas 2 tahun yang didokumentasikan. Nodul lebih besar dari 1 cm harus dievaluasi lebih lanjut dengan CT multifasik atau MRI. Arteri fase hyperenhancement dan wash out fase vena atau delayed adalah penanda diagnostik HCC. Jika temuan tidak pasti, studi kedua dengan modalitas pencitraan lainnya harus dilakukan, atau lesi harus dibiopsi. Jika hasil biopsi tidak dapat ditentukan, lesi harus dievaluasi dengan pencitraan pada Interval 3 sampai 6 bulan sampai lesi muncul,

membesar, atau menampilkan karakteristik pencitraan diagnostik HCC. Algoritma diagnostik untuk pasien yang dicurigai HCC berdasarkan garis panduan AASLD saat ini ditunjukkan pada Gambar 4. Diagnosis

HCC dapat dibuat hanya dengan temuan pencitraan, tanpa perlu konfirmasi patologis, asalkan lesi menunjukkan peningkatan karakteristik fase arteri dengan wash out fase vena atau delayed.



Gambar 2. Algoritma diagnostic HCC menurut American Association for the Study of Liver Diseases

Menurut rekomendasi EASL-EORTC (*European Association for the Study of the Liver-European Organization for Research and Treatment of Cancer*), diagnosis hepatoma dapat didasarkan pada hasil laporan pemeriksaan histopatologis maupun berdasar kriteria non-invasif.(L.lovett JM et al) Kriteria diagnostik non-invasif untuk pasien-pasien sirosis, ditetapkan pertama kali pada tahun 2001 di Barcelona.(Bruix J et al)

Klinisi dapat mendiagnosis hepatoma pada pasien dengan sirosis jika terdapat lesi dengan diameter lebih dari 20 mm yang menunjukkan penyngatan tipikal dan kuat setelah pemberian kontras intravena pada fase arteri hepatic (HAP) di dua dari empat modalitas pencitraan berikut : CT multifase, *Dynamic Contrast Enhanced-MRI* (DCE-MRI), angiografi, dan *Contrast-Enhanced Ultrasound* (CEUS) atau pada salah satu modalitas

pencitraan disertai kadar serum AFP yang melebihi 400 ng/mL. Kriteria non-invasif direvisi pada tahun 2005 bekerja sama dengan *American Association for Study of Liver Diseases (AASLD)* dengan pengenalan pola penyangatan radiologis baru sebagai karakteristik hepatoma, yang mencakup penyerapan yang kuat agen kontras pada fase arteri hepatic dan kemudian *wash-out* di fase vena porta dan fase ekuilibrium (EP). Diagnosis hepatoma memerlukan konfirmasi pola penyangatan khas pada salah satu dari dua modalitas pencitraan (CT multifase atau DCE-MRI) pada nodul yang lebih besar dari 20 mm dan pada kedua modalitas pencitraan jika lesi berukuran 10 hingga 20 mm; evaluasi kadar serum AFP telah dihapus dari algoritma diagnostik. (Bruix J et al)

Pada tahun 2012, kriteria non-invasif direvisi kembali. Pemeriksaan CEUS dihapus dari algoritme diagnostik karena tampilan tumor akan berbeda karena farmakokinetik agen kontras pada CEUS berbeda dengan agen kontras pada CT dan MRI dan sejumlah besar hasil positif palsu didapatkan pada kanker empedu primer. Hingga saat ini, hepatoma adalah satu-satunya tumor yang diagnosis non-invasifnya dapat diterima. (L.lovett JM et al)

II. Pemeriksaan Laboratorium

Alpha-Fetoprotein (AFP) serum merupakan penanda tumor yang paling sering dipakai dalam melakukan diagnosis hepatoma, namun seringkali dipandang kurang kuat sebagai alat diagnosis. Pada keadaan tertentu kadar AFP serum ditemukan meningkat tidak spesifik perkembangan hepatoma - peningkatan ini hanya terjadi pada 10 hingga 20% tumor pada tahap awal dan dapat juga terlihat pada kasus sirosis lanjut tanpa hepatoma, eksaserbasi HBV atau HCV dan pada neoplasma lainnya, seperti kolangiokarsinoma, kanker lambung dan tumor sel germinal. (Wong RJ et al) Sehingga, kadar AFP terutama untuk mengevaluasi efikasi terapi atau perawatan kepada pasien. Nilai AFP serum di bawah 20 ng / mL dianggap normal, nilai batas untuk keganasan ditentukan pada tingkat 200

ng / mL (spesifisitas tinggi, sensitivitas 22%). Hingga 40% pasien dengan stadium awal hepatoma menunjukkan nilai AFP normal.(Malek NP et al)

Penanda hepatoma lainnya adalah *protein induced by vitamin K absence-II* (PIVKA-II), juga dikenal sebagai *des-gamma carboxy prothrombin* (DCP). Protein ini adalah produk karboksilasi abnormal dari prekursor prekrombin. Kemanjuran PIVKA-II tergantung pada nilai *cut-off* yang diterima. Untuk nilai *cut-off* 40 mAU / mL, sensitivitas dan spesifisitas berkisar antara 28% -89% dan 87% -96%. Untuk nilai *cut-off* 125 mAU / mL, sensitivitas mencapai 89% dan spesifisitas 95% untuk membedakan hepatoma dari sirosis dan hepatitis kronis. Perlu dicatat bahwa peningkatan kadar PIVKA-II terjadi pada pasien dengan defisiensi vitamin K dan pada pasien yang diobati dengan antagonis vitamin K (mis. Warfarin).(Wu X, Chen R et al)

Kombinasi tes laboratorium dari satu penanda tidak cukup, hanya dianggap sebagai pedoman untuk diagnostik lebih lanjut, bukan sebagai tes skrining yang berdiri sendiri. Penilaian kadar AFP serum untuk skrining hepatoma tidak direkomendasikan oleh pedoman EASL-EORTC.(Wong RJ et al)

Alpha fetoprotein (AFP) sebagai penanda tumor spesifik tidak hanya berperan penting dalam diagnosis HCC, tetapi juga digunakan untuk menilai beban tumor, oleh karena itu digunakan untuk memprediksi prognosis pada pasien dengan HCC setelah berbagai perawatan. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa AFP termasuk dapat meningkatkan kemanjuran prediktif dari sistem penilaian prognostik untuk HCC. Namun, sebagian besar populasi penelitian adalah individu yang menerima hepatektomi radikal dan transplantasi hepar, dan beberapa berfokus pada pasien yang diobati dengan pengobatan invasif minimal seperti transcatheter arterial chemo infusion (TACI) ditambah ablasi (selanjutnya disebut terapi kombinasi).(Trevisani F et al) Dalam penelitian sebelumnya yang dilakukan dan dipublikasikan di Inggris, didapati transcatheter arterial chemotherapy dengan lipiodol lebih mampu

menurunkan kadar AFP serum di bandingkan dengan terpi tanpa lipiodol dengan P value 0.001.

AFP telah dipelajari secara mendalam sebagai alat screening, diagnosis, pengawasan, pemantauan kekambuhan, dan prediksi prognosis untuk HCC.(Forne A, et all) Penurunan level AFP setelah pengobatan telah terbukti menunjukkan respons pengobatan yang baik karena kemungkinan menggambarkan penurunan beban tumor dan aktivitasnya. (Yau T dan Nakazawa T) Sebaliknya, peningkatan AFP setelah terapi mungkin mencerminkan perluasan kembali tumor, baik oleh pengobatan yang tidak lengkap atau pertumbuhan tumor baru.(Nakazawa T, et all) Oleh karena itu, respons AFP pasca-pengobatan dapat berfungsi sebagai alat pemantauan efektivitas pengobatan yang mudah, obyektif, dan non-invasif. Namun, hasilnya tidak selalu konsisten.(Ichikawa T et all). Sepuluh studi meta analisis sebelumnya menggnakan batasan penurunan 20% kadar AFP serum sebagai penanda keberhasilan terapi.

III. Child-Pugh

Sistem penilaian Child-Pugh (juga dikenal sebagai skor Child-Pugh-Turcotte) dirancang untuk memprediksi prognosis pada pasien sirosis. Awalnya dikonseptualisasikan oleh Child dan Turcotte pada tahun 1964 untuk memandu pemilihan pasien yang akan mendapat manfaat dari operasi elektif untuk dekompresi portal, membagi pasien menjadi tiga kategori: A - fungsi hepar baik, B - gangguan fungsi hepar sedang, dan C - fungsi hepar lanjut. penyelewengan fungsi. Sistem penilaian asli mereka menggunakan lima kriteria klinis dan laboratorium untuk mengkategorikan pasien: bilirubin serum, albumin serum, asites, gangguan neurologis, dan status gizi klinis. Sistem penilaian kemudian dimodifikasi oleh Pugh et al., menggantikan waktu protrombin untuk status gizi klinis. Selain itu, mereka memperkenalkan poin variabel untuk setiap kriteria berdasarkan peningkatan keparahan.(Victor L et all)

Secara historis klasifikasi Child-Pugh digunakan untuk alokasi transplantasi hepar. Namun, ada tiga batasan utama untuk

penggunaannya: 1) penilaian asites dan ensefalopati memerlukan penilaian subjektif, 2) sistem klasifikasi tidak memperhitungkan fungsi ginjal, dan 3) hanya ada sepuluh skor berbeda (berdasarkan poin) yang tersedia. Keterbatasan terakhir ini signifikan karena pasien tidak dapat dibedakan secara memadai berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya, dan oleh karena itu waktu tunggu berdampak besar pada penentuan prioritas. Secara praktis, pasien dengan INR 6 dan bilirubin 14 berpotensi memiliki skor Child-Pugh yang sama dengan pasien dengan INR 2,3 dan bilirubin 4,0. Skor MELD, yang memiliki rentang lebih luas dari nilai variabel kontinu, dibuat untuk memperhitungkan perbedaan ini. Perhitungan skor MELD asli menggunakan kadar bilirubin pasien, kadar kreatinin, INR, dan penyebab penyakit hepar. Sejak itu, telah berevolusi untuk mengecualikan penyebab penyakit dan memperhitungkan kadar natrium serum dan apakah pasien sedang menjalani dialisis. (David P. Dorn et al)

Tabel 1. Child-Pugh Score

2 Minute Medicine®		Child-Pugh Score		2minutemedicine.com
Factor	1 point	2 points	3 points	
Total bilirubin (µmol/L)	<34	34-50	>50	
Serum albumin (g/L)	>35	28-35	<28	
PT INR	<1.7	1.71-2.30	>2.30	
Ascites	None	Mild	Moderate to Severe	
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)	
	Class A	Class B	Class C	
Total points	5-6	7-9	10-15	
1-year survival	100%	80%	45%	

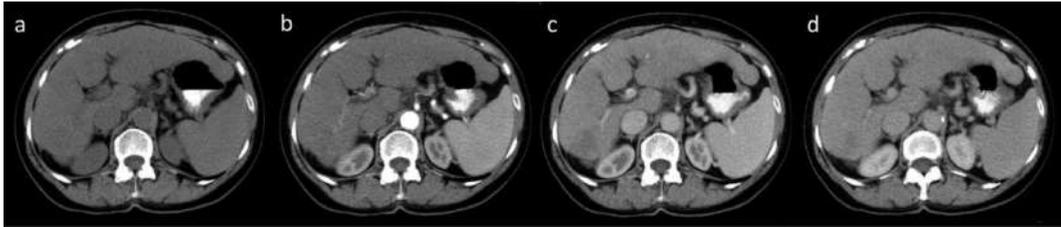
Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan David Dorn et al dari , University of Alabama at Birmingham, menunjukkan adanya penurunan angka Child-pugh pada pasien setelah terapi TACE menggunakan lipiodol

yang lebih superior dibandingkan tanpa penggunaan lipiodol. Dalam penelitian ini hasil tersebut ditemukan signifikan pada pasien dengan Child-Pugh A maupun B dan C. (David P. Dorn et al) Hasil serupa ditemukan dalam penelitian yang dilakukan oleh Javaria Isram et al di Pakistan pada tahun 2023 yang menunjukkan adanya perbaikan keadaan dekompensasi hepar yang ditandai dengan penurunan angka Child-Pugh pada sebelum dan sesudah dilakukan TACE.(Javaria Isram et al) Hal berbeda ditunjukkan dalam penelitian yang dilakukan oleh N. Nishikawa et al pada tahun 2013 di Osaka Jepang yang menunjukkan tidak ada perbedaan secara statistik antara kelompok pasien dengan Child-pugh kategori A maupun B yang menerima terapi Transarterial cemoifuson baik dengan maupun tanpa lipiodol, namun dalam penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan dalam rata-rata waktu hidup yakni 3.62 tahun pada kelompok Child-Pugh kategori A dibandingkan 1.72 tahun pada kelompok Child-Pugh kategori B. (N. Nishikawa et al)

1.2.5 Radiologi Diagnostik

I. *Computed Tomography (CT) Multifase*

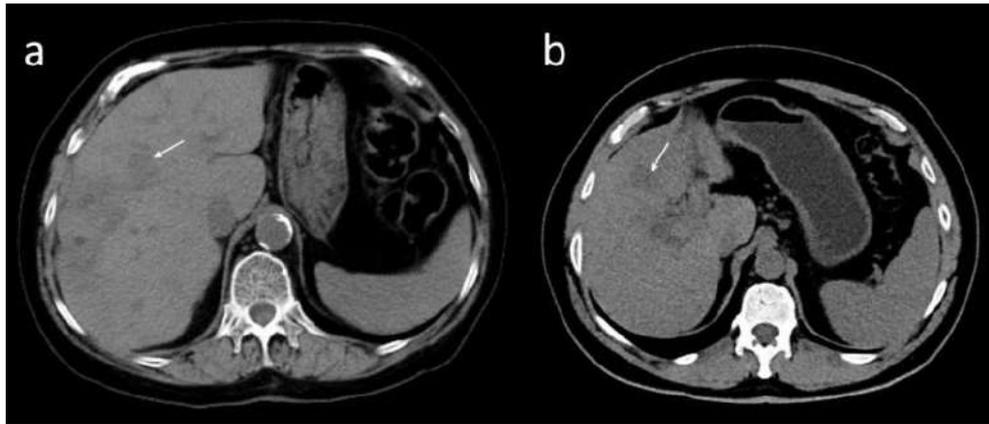
Pada pemeriksaan CT untuk mendiagnosis lesi fokal hepar diperlukan protokol multifase, termasuk fase sebelum dilakukan pemberian injeksi agen kontras intravascular. Pengambilan dilakukan secara rutin dalam 40.60 dan 180 detik setelah injeksi kontras dimana akan didapati fase arteri, fase vena, dan fase ekuilibrium. Fase ekuilibrium sering juga disebutkan sebagai fase *delay* awal dibandingkan dengan fase *delay* akhir, diperoleh setelah 10 sampai 15 menit setelah injeksi media kontras, diperoleh jika protokol pencitraan diperpanjang, hal ini dilakukan pada lesi dengan kandungan jaringan fibrosa yang tinggi seperti pada kolangiocarcinoma. Fase arteri awal didapatkan dalam 20 sampai 30 detik setelah injeksi agen kontras, dapat pula digunakan untuk rekonstruksi CT angiografi.



Gambar 3. Pemeriksaan CT multifase. Pemeriksaan pre-kontras (a) Fase arteri hepatic dengan agen kontras pada arteri hepatic dan sedikit peningkatan pada vena portal (b), fase vena portal (c) dan fase ekuilibrium(d).

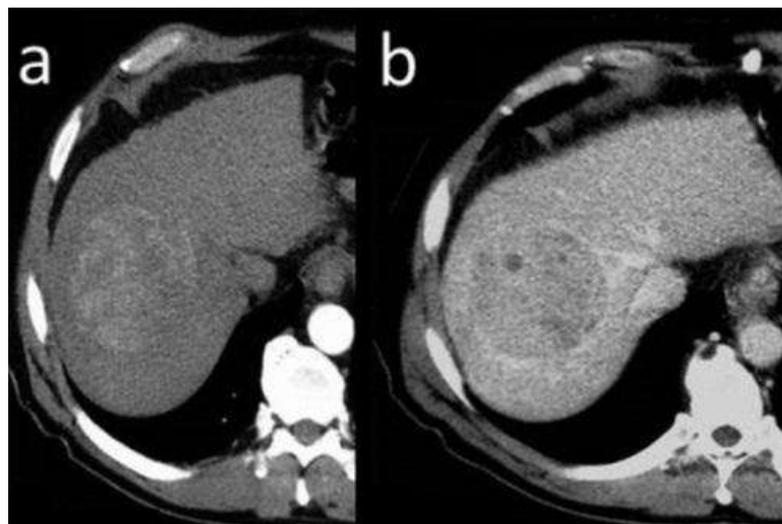
Kontras iodine akan diekskresikan melalui ginjal dengan waktu paruh plasma selama 1 sampai 2 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Kontras diberikan melalui vena cubitus dengan dosis pemberian 1 hingga 2,5 mL / kg berat badan dan kecepatan 3-4 mL / detik. Akan tetapi, pemberian ini dapat berubah tergantung protokol pemeriksaan radiologic dan pesawat CT yang tersedia.(Luca A et al)

Hounsfield Unit (HU) adalah nilai koefisien attenuasi radiasi hepar diatur antara 50 hingga 60. Serapan radiasi pada parenkim hepar adalah seragam. Pembuluh darah hepar yang tidak menyangat akan tampak dengan kepadatan yang lebih rendah dibandingkan dengan parenkim di sekitarnya. Sekitar 80% parenkim hepar berisi dari hepatosit, 16% lainnya ialah fagosit mononuclear dan sisanya sekitar 4% merupakan sel epitel bilier. Sitoplasma hepatosit tersusun dari protein, lemak, ferritin, lipofuscin dan organel. Penyerapan radiasi ditentukan oleh glikogen, zat besi dan lemak. Pada tumor hepar secara umum akan ditemui peningkatan kadar air intraseluler disertai dengan penurunan kadar besi dan glikogen sehingga menyebabkan turunnya koefisien attenuasi radiasi dan menunjukkan gambaran area dengan kepadatan rendah pada fase pre kontras iodine. Namun pada fokus kecil hepatoma juga dapat tampak sebagai area isodens dan atau sangat jarang sebagai area hiperdens, serupa dengan nodul regeneratif dan displastik karena tingginya kandungan tembaga atau besi.(Luca A et al)



Gambar 4. Tampilan hepatoma yang hipodens pada CT non-kontras (a dan b)

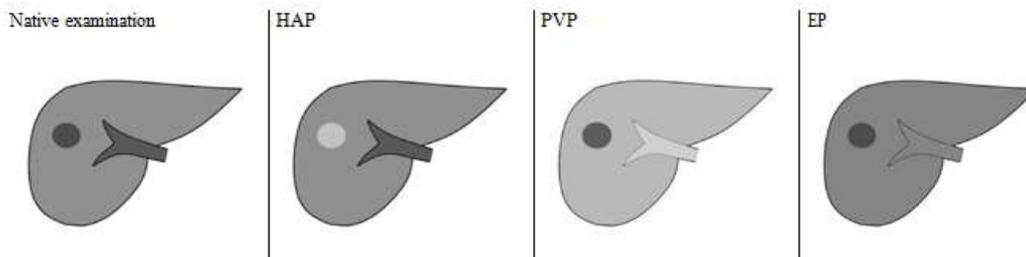
Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, pada fase arteri akan didapatkan penyangatan kuat pada hepatoma, tergantung pada besarnya tumor dan transformasi regresif baik secara heterogen maupun homogen. Penyangatan heterogen lazim ditemukan pada tumor yang berukuran besar dengan pola penyangatan mosaik, hal berbeda didapati pada tumor awal dengan berukuran kecil.



Gambar 5. Gambar aksial CT hepatoma pada fase arteri hepatic (a) dan fase kesetimbangan (b). Tampilan *wash-out* dan tumor *pseudo-kapsul pseudo* yang menyangat terlihat kemudian

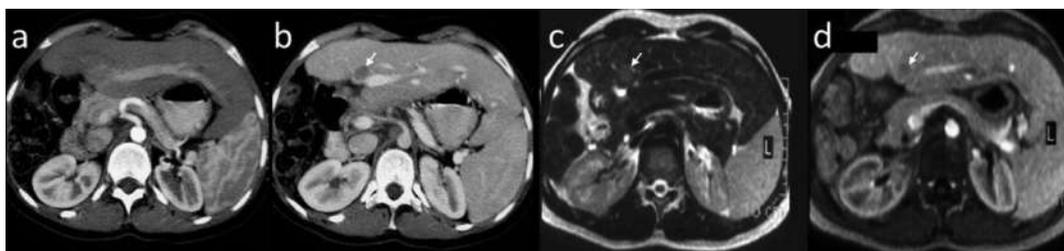
Jika terdapat tumor *pseudo-kapsul*, maka akan jelas terlihat pada fase vena dan fase ekuilibrium dibanding fase arteri, dengan penyangatan yang tertunda di fase ekuilibrium. Tumor dengan *pseudo-kapsul* menunjukkan prognosis yang lebih baik. (Luca A et al)

Agen kontras yang *wash-out* pada fase vena atau/ dan fase ekuilibrium adalah tanda utama untuk mendiagnosis hepatoma dengan spesifisitas 95-96%. Seperti yang ditunjukkan pada, fokus tumor tampak *wash-out* dengan kepadatan yang lebih rendah dibanding parenkim hepar di sekitarnya. (Luca A et al)



Gambar 6. Presentasi skematis dari pola penyangatan lesi hepatoma. Tampak penyangatan yang kuat pada fase arteri hepatik (HAP) (lesi hiperdens dibandingkan dengan parenkim hepar di sekitarnya) dan *wash-out* pada fase vena porta (PVP) dan fase ekuilibrium (EP) berikutnya (lesi gelap/ hipodens).

Sekitar 20% hepatoma bersifat hipovaskular dan menunjukkan penyangatan yang lebih lemah dibanding parenkim hepar di dekatnya pada fase arteri, vena dan ekuilibrium. (Hanna RF et al) Karena fokus tersebut tidak memenuhi kriteria diagnostik non-invasif dari hepatoma, diperlukan konfirmasi lebih lanjut melalui biopsi. Namun, jika biopsi tidak dapat memverifikasi diagnosis, disarankan strategi menunggu dan *follow up* mendalam dengan pemeriksaan radiologi berulang. (Rao PN)



Gambar 7. Fokus hepatoma hipovaskular yang atipikal (panah). Pada pasien setelah hemihepatektomi kanan, tampak lesi tidak menunjukkan penyangatan dan tidak terlihat pada fase arteri di CT aksial (a). Hepatoma hipovaskular tampak hipodens pada fase vena porta di CT aksial (b) dan hipointens pada fase vena porta di gambar aksial T1-weighted *fat-suppressed* (d). Lesi ini hiperintens pada gambar aksial T2-weighted (c).

II. *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)*

Mengingat begitu banyak tantangan yang dihadapi dalam penggunaan pedoman lainnya dan terbatasnya definisi yang tepat, maka konsensus radiologi dan didukung oleh American College of Radiology (ACR) pada Maret 2011 mengeluarkan Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS). Tujuan dari LI-RADS ialah guna menjadukan panduan yang konsisten dan sistem pelaporan terstandarisasi yang efektif dalam menginformasikan temuan radiologik kepada tim multidisiplin pada penanganan pasien dengan hepatoma. Dengan terlibatnya ahli radiologi, ahli hepatologi, ahli bedah dan patologi membuat LI-RADS semakin banyak diterima dan digunakan. (*American College of Radiology*)

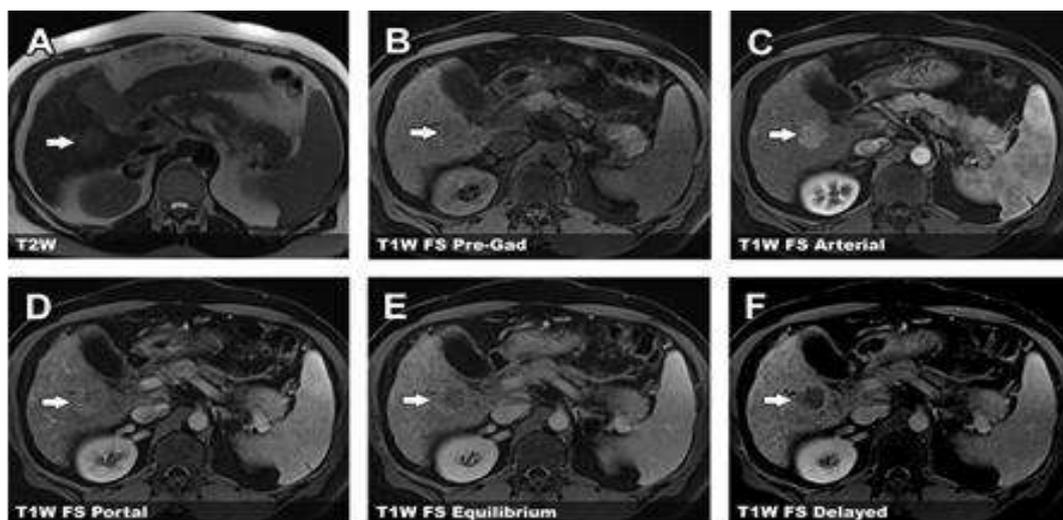
Berbeda dengan pedoman tatalaksana klinis, LI-RADS merupakan alat untuk menstandarisasi interpretasi, kinerja dan juga sistem pelaporan pada temuan radiologik dengan modalitas CT, MRI dan ultrasound dengan kontras (CEUS). Penerapan LI-RADS berdasarkan AASLD hanya dipakai pada pasien dengan resiko tinggi. Dalam penggunaannya LI-RADS memakai 5 poin guna menentukan peluang relatif untuk terjadinya hepatoma yang diamati pada hepar. (*American College of Radiology*) LR-5 menunjukkan pasti hepatoma; LR-1 menunjukkan pasti lesi jinak; LR-4, LR-3, dan LR-2 menunjukkan penurunan probabilitas HCC. Pengkategorian LR-1 dan LR-2 meliputi lesi seperti kista, hemangioma, anomali vaskular, perubahan perfusi, deposisi atau sparing lemak fokal, pseudomassa hipertrofik, fibrosis konfluen, atau jaringan parut fokal. Lesi ini jarang dilaporkan menggunakan kamus LI-RADS dalam laporan radiologi. Pada kemungkinan keganasan lain pada liver yang tidak spesifik dikategorikan sebagai LR-M. Contoh dari kategori LI-RADS M adalah kolangiokarsinoma intrahepatik. Observasi dapat dikategorikan sebagai LR-TR tidak dapat dinilai, LR-TR tidak viabel, LR-TR samar-samar, dan LR-TR viabel. (Kielar A et al)

LI-RADS Major Features

Pada algoritma LI-RADS terdapat lima kategori utama gambaran radiologi: *Non-Peripheral Arterial Phase Hyperenhancement*, ukuran tumor (diameter), *Non-Peripheral washout*, *Capsule*, dan *Threshold growth*.

a. *Non-Peripheral Arterial Phase Hyperenhancement*

Penyangatan fase arteri adalah salah satu gambaran radiologik hepatoma yang paling penting. Penyangatan fase arteri dibagi menjadi *early arterial phase* (vena porta belum menyangat) atau *delayed phase* (vena porta menyangat). Untuk keperluan diagnosis hepatoma, penyangatan *delayed arterial phase* lebih diutamakan. Tingkat penyangatan diamati dan dibandingkan dengan parenkim hepar di sekitarnya. Pengamatan dikategorikan sebagai (1) *arterial hypoenhancement* atau *isoenhancement* dan (2) *arterial phase hyperenhancement* (APHE). Hanya APHE yang dapat dikategorikan sebagai LR-5.



Gambar 8. Gambaran radiologik utama LI-RADS, APHE, dan "washout." Di lobus hepatika kanan posterior, ada massa 3,3 cm (panah) yang menunjukkan sinyal hiperintensitas ringan pada pencitraan T2-weighted (A). Sekuens prekontras (B) dan postkontras menunjukkan penyangatan arteri (C) dengan "washout" progresif pada sekuens *delayed* (D-F).

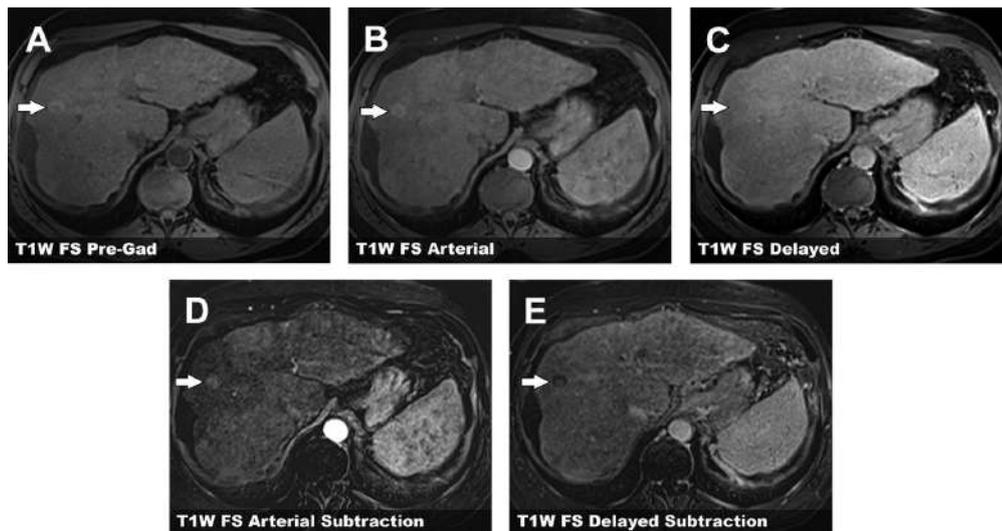
b. Ukuran Tumor

Ambang batas ukuran diameter tumor dengan pola penyangatan APHE ialah 10 mm. Tumor yang lebih kecil dari 10 mm tidak dapat

diklasifikasikan sebagai LR-5. Gambaran tambahan yang menentukan untuk sebuah tumor dikategorikan sebagai LR-3 atau LR-4 ialah tumor menunjukkan *arterial hypoenhancement* atau *isoenhancement*, ukuran lebih kecil atau lebih besar dari 20 mm, dengan gambaran utama atau dengan gambaran tambahan.

c. *Non-Peripheral Washout*

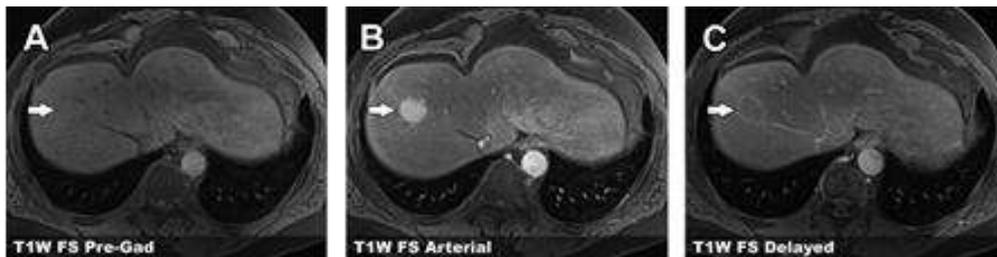
Temuan *wash-out* pada pencitraan didefinisikan sebagai “pengurangan temporal yang dinilai secara nonperiferal dalam penyngatan relatif terhadap hepar dari fase sebelumnya menjadi fase selanjutnya yang menghasilkan *hypoenhancement* dalam fase ekstraseluler”. (*American Collage of Radiology*) Saat menggunakan agen ekstraseluler, mengevaluasi *wash-out* dalam fase tertunda mungkin bermanfaat, karena beberapa pengamatan mungkin tidak menunjukkan *hypoenhancement* yang pasti pada fase vena porta. Jika ahli radiologi tidak yakin, pengamatan tidak boleh dikategorikan sebagai *wash-out*.



Gambar 9. Nilai dari substraksi gambar untuk mendeteksi APHE dan “*washout*”. Gambar T1-W prekontras menunjukkan lesi (panah) pada bagian anterior lobus kanan hepar dengan sinyal hiperintens berbentuk cincin (A). Gambar postkontras menunjukkan peningkatan ringan sinyal pada fase arteri (B) dan sinyal hipointens dibanding parenkim hepar disekitarnya pada fase *delayed*. (C) Meski demikian, gambar ini saja tidak bisa dikualifikasikan sebagai APHE atau “*washout*”. Dengan mensubstraksi gambar (A) dari gambar (B) dan (C), didapatkan gambar substraksi (D,E) yang menunjukkan APHE dan “*washout*” sejati, konsisten dengan hepatoma

d. "Enhancing capsule"

" *Enhancing capsule* " dimengerti sebagai " cincin yang mempunyai permukaan rata, reguler, serta berbatas tegas mengelilingi tumor, lebih tebal atau tampak kontras dibandingkan dengan jaringan fibrotik di tepian nodul, dan tampak menyangat kontras pada fase vena porta, fase *delayed*, atau fase transisi. Pada pasien dengan resiko tinggi, temuan " *Enhancing capsule* " memiliki nilai prediktif positif yang bermakna. (ACR)



Gambar 10. Gambaran radiologik utama LIRADS, APHE dengan " *enhancing capsule*". Pada segmen VIII hepar, terdapat lesi berbatas tegas 2,8 x 2,3 cm (panah) yang menunjukkan sinyal hiperintens pada gambar T1-weighted prekontras (A). Gambar postkontras menunjukkan APHE (B) dan *washout* dengan cincin bertepi rata dan teratur yang menyangat pada fase *delayed* (C), konsisten dengan APHE dan " *enhancing capsule*".

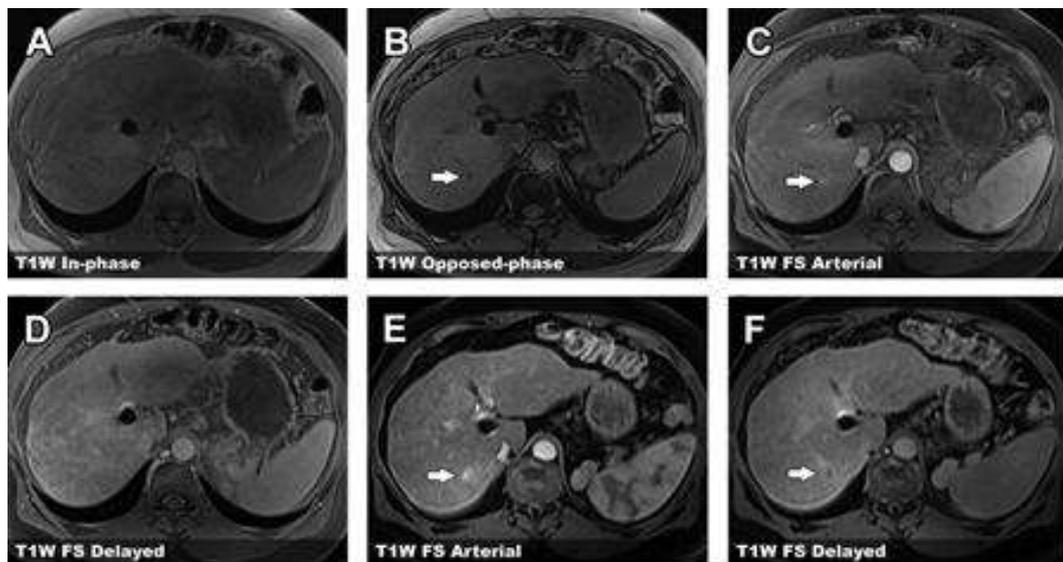
e. *Threshold Growth*

Threshold Growth dimaknai jika didapati pertambahan diameter tumor minimal 5mm atau didapati pertambahan ukuran >50% dalam waktu 6 bulan atau perkembangan lebih dari 100% dalam waktu 6 bulan berikutnya. Selain itu jika ditemukan tumor baru dengan ukuran lebih besar dari 10 mm dianggap memiliki pertumbuhan ambang.

Kriteria Minor Lirads

Temuan radiologis lainnya yang dapat menunjang diagnosis kearah keganasan pada hepar dan hepatoma yang dapat meningkatkan pengkategorian LI-RADS menjadi 1 tingkat lebih tinggi atau lebih (tetapi tidak melampaui LR-4). Temuan temuan ini iyalah hipointensitas pada fase hepatobilier dan transisi, sinyal hiperintens ringan-sedang pada pencitraan T2-weighted, restriksi difusi, lemak intra-lesi, lesi *fat-sparing* atau *iron-sparing*, perdarahan, peningkatan diameter atau ukuran tumor yang

melebihi pertumbuhan ambang, dan gambaran lain yang secara khusus mendukung keganasan daripada penyebab jinak secara umum. Temuan radiologis ini merupakan suatu acuan tambahan penting dalam menentukan hepatoma yang tidak lazim. Temuan massa hepatoma dengan tampilan radiologis atipikal seperti hipovaskularitas, tidak jarang, dan gambaran tambahan mungkin penting dalam membedakan hepatoma dari lesi-mirip hepatoma. Begitu pula adanya hiperintensitas T2, dengan diameter yang stabil lebih dari 2 tahun semuanya dianggap sebagai gambaran tambahan yang mendukung kejinakan dan dapat diterapkan untuk menurunkan pengamatan menjadi 1 level lebih rendah atau lebih.(Serste T et al)



Gambar 11. Gambaran radiologik tambahan LI-RADS yang mendukung keganasan. Pada segmen VII hepar, sebuah lesi berdiameter 1,1 cm (panah) menunjukkan hilangnya sinyal pada gambar fase opposit (A, B), konsisten dengan lemak intralesi. Meskipun kurangnya "washout" pada fase *delayed* (C, D), kehadiran lemak meningkatkan kecurigaan akan HCC sehingga dianjurkan untuk follow-up. Pemeriksaan yang dilakukan 3 bulan kemudian menunjukkan APHE dengan "washout" yang sebenarnya, (E, F) kriteria diagnostik dari hepatoma.

1.2.6 Sistem *Staging* dan Pedoman Penatalaksanaan

Pengelompokan pasien HCC berdasarkan tingkat keparahan merupakan tujuan dari system staging dimana ini akan membantu dalam menentukan prognosis dan menjadi panduan klinis dalam menentukan strategi penatalaksanaan dan pemilihan Tindakan terhadap pasien serta

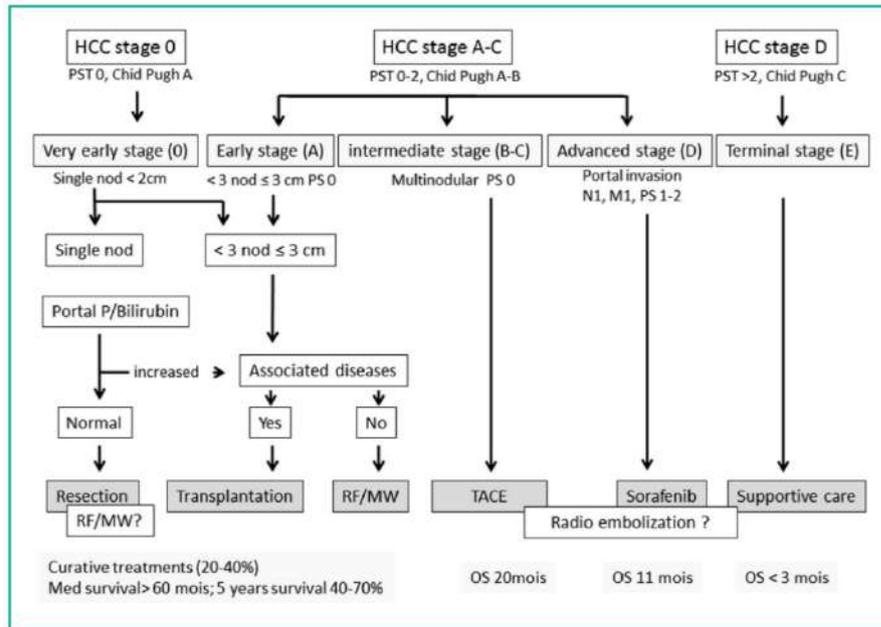
membantu dalam homogenisasi sampel untuk tujuan penelitian.(Nathan H dan Pawlik TM)

Terdapat tiga sistem *staging* klinis dan empat sistem *staging* patologis yang umum digunakan. Sistem *staging* patologis antara lain sistem *staging* the Liver Cancer Study Group of Japan, Japanese Integrated, Chinese University Prognostic Index, dan American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer. Sedangkan sistem *staging* klinis meliputi sistem *staging* Okuda, skor Cancer of the Liver Italian Program, dan sistem *staging* Barcelona *Stadium* Liver Cancer Staging System (BCLC).(Bruix J et al)

Sistem *staging* BCLC diterima secara luas dalam praktik klinis dan juga berada di garis depan dari kebanyakan uji klinis yang digunakan dalam menetapkan efektivitas obat-obatan hepatoma yang baru. Sistem *staging* BCLC telah menjadi sistem *staging de-facto* yang digunakan. (Bruix J et al)

I. *The Barcelona-Clinic Liver Cancer Classification (BCLC)*

Sistem pementasan BCLC terutama digunakan untuk *staging* dan pengobatan HCC dan telah digunakan secara luas. Ini merupakan sistem untuk menentukan status fungsional dari karakteristik hepar dan tumor. Menurut BCLC, reseksi adalah pilihan utama pengobatan lesi HCC soliter pada pasien dengan fungsi hepar yang normal. Transplantasi Hepar dianjurkan untuk pasien yang kondisinya tidak cocok untuk reseksi tumor. Intervensi ablasi lokal, seperti ablasi frekuensi radio dan etanol perkutan injeksi, dipertimbangkan untuk pasien dengan lesi HCC tunggal lebih kecil dari 2 cm (BCLC stage A) yang kondisinya dianggap tidak layak untuk operasi. Kemoembolisasi transarteri direkomendasikan untuk multinodular tumor besar tanpa gejala, tanpa invasi vaskular atau penyebaran ekstrahepatik (BCLC stadium B). Sorafenib, penghambat tirosin kinase, adalah terapi sistemik standar untuk lesi multinodular dengan invasi vena porta atau penyebaran ekstrahepatik (BCLC stadium C). Paliatif perawatan digunakan untuk pasien dengan penyakit terminal, didefinisikan sebagai penyakit lanjut dengan status fungsional yang buruk (BCLC tahap D).

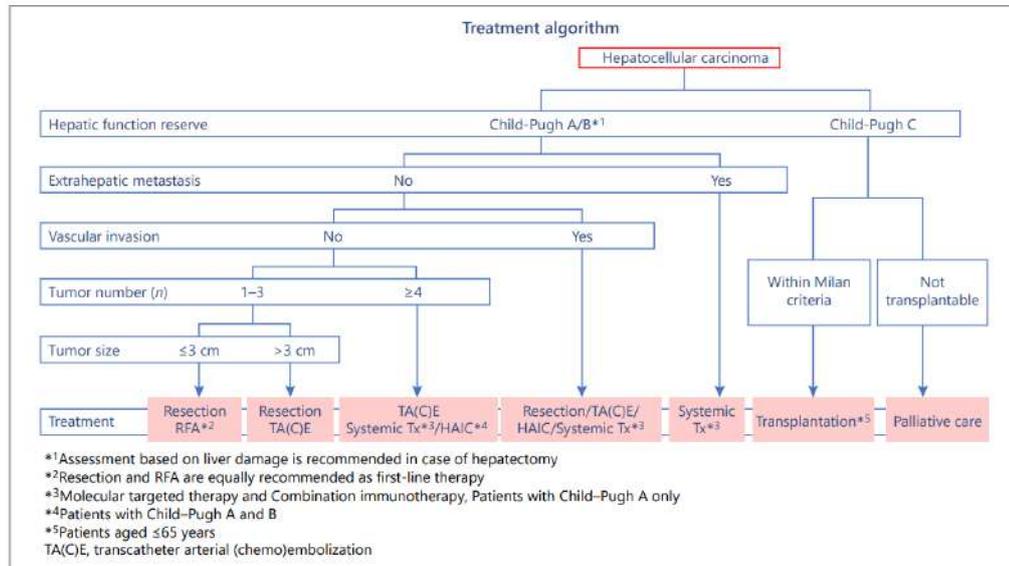


Gambar 12. Sistem staging dan tatalaksana menurut BCLC

II. *Japan Society of Hepatology Clinical Practice Guidelines for HCC 2017 (4th JSH-HCC guidelines)*

Pada JSH-HCC Pedoman pertama, algoritma pengobatan terdiri dari tiga faktor berikut: tingkat kerusakan hepar, jumlah tumor, dan diameter tumor. Algoritma itu sendiri dimodifikasi dalam versi kedua dengan memperkenalkan pengobatan untuk HCC dengan invasi vaskular dan metastasis ekstrahepatik. Dalam edisi keempat, sebuah algoritma pengobatan baru, yang menggabungkan algoritma berbasis bukti yang mencerminkan bukti yang dilaporkan dalam artikel dengan algoritma berbasis konsensus yang mencerminkan konsensus yang dicapai berdasarkan praktik klinis nyata dan dengan menggabungkan sistem *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* yang telah dibuat. Dalam 4th JSH-HCC Pedoman yang direvisi, pertanyaan klinis yang menjadi dasar algoritma pengobatan baru telah dibentuk. Algoritma ini merekomendasikan pengobatan berdasarkan kombinasi dari lima faktor berikut: fungsi hepar, metastasis ekstrahepatik, invasi vaskular, jumlah tumor, dan ukuran tumor. Fungsi hepar dievaluasi berdasarkan klasifikasi Child-Pugh, dan ketika hepatektomi sedang dipertimbangkan,

keputusan dibuat berdasarkan tingkat kerusakan hepar, termasuk pengukuran *indocyanine green 15-min retention rate*. Algoritma pengobatan baru ini dirangkum sebagai berikut.



Gambar 13. Japan Society of Hepatology Clinical Practice Guidelines for HCC 2017 (4th JSH-HCC guidelines)

Terdapat tiga jenis pengobatan yang direkomendasikan untuk pasien HCC dengan fungsi hepar Child-Pugh A/B tanpa metastasis ekstrahepatik atau invasi vaskular. Pertama, disarankan untuk melakukan reseksi bedah atau ablasi dengan frekuensi radio sebagai pilihan pengobatan tanpa prioritas untuk hingga tiga HCC dengan ukuran ≤3 cm; namun, reseksi bedah direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama untuk HCC soliter tanpa memperheparikan ukurannya. Meskipun ada empat uji klinis acak yang membandingkan reseksi bedah dan ablasi dengan frekuensi radio selama periode yang ditentukan, hasil-hasil tersebut tidak diperhitungkan dalam algoritma ini karena semua uji klinis tersebut memiliki masalah terkait desain studi atau latar belakang pasien. Berdasarkan hasil studi kohort besar secara nasional yang dilakukan oleh *Liver Cancer Study Group of Japan* yang membandingkan hasil pengobatan hepatektomi, ablasi dengan frekuensi radio, dan injeksi etanol perkutane untuk HCC soliter dengan ukuran ≤3 cm, yang menunjukkan prognosis yang lebih baik setelah

hepatektomi, reseksi bedah direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama untuk HCC soliter. Kedua, untuk hingga tiga HCC dengan ukuran >3 cm, reseksi bedah direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama, dan kemoterapi embolisasi transarterial (TACE) direkomendasikan sebagai terapi pilihan kedua. TACE direkomendasikan berdasarkan hasil uji klinis acak yang membandingkan prognosis pasien dengan multiple HCC dan fungsi hepar Child-Pugh A/B yang menjalani embolisasi transarterial, TACE, atau terapi simptomatik. Ketiga, TACE juga direkomendasikan sebagai terapi pilihan pertama, dan *hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC)* atau terapi bertarget molekuler direkomendasikan sebagai terapi pilihan kedua untuk hingga empat HCC. *Molecularly targeted therapy* direkomendasikan untuk pasien HCC dengan fungsi hepar Child–Pugh A dan metastasis ekstrahepatik berdasarkan hasil studi Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP). Lenvatinib, serta sorafenib, direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk HCC lanjut yang tidak dapat dioperasi, berdasarkan laporan yang menunjukkan efikasi yang tidak lebih lemah dibandingkan dengan sorafenib. Regorafenib direkomendasikan sebagai terapi lini kedua untuk pasien dengan fungsi hepar Child–Pugh A yang dapat mentoleransi sorafenib tetapi mengalami perkembangan penyakit.

Selain itu, terapi lokal-regional, termasuk reseksi untuk metastasis paru-paru, adrenal, dan kelenjar getah bening, serta penyebaran pada pasien HCC tanpa lesi intrahepatik atau lesi intrahepatik yang terkendali dengan baik, tidak banyak direkomendasikan dalam revisi. Terapi radiasi direkomendasikan untuk penatalaksanaan metastasis tulang yang menyebabkan nyeri dan metastasis otak pada pasien HCC.

Untuk pasien dengan HCC yang disertai invasi vaskular tanpa metastasis ekstrahepatik, embolisasi, hepatektomi, *hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC)*, dan *molecularly targeted therapy* direkomendasikan. Setiap pengobatan dipilih berdasarkan situasi individu, termasuk fungsi hepar, kondisi HCC, dan luas invasi vaskular. Dalam survei nasional di Jepang yang membandingkan hepatektomi dengan pengobatan lain untuk

HCC yang disertai trombus tumor vena portal, prognosinya terbukti jauh lebih baik untuk pasien dengan fungsi hepar Child–Pugh A di kelompok hepatektomi. Selain itu, dilaporkan adanya peningkatan *surveillance rate* dengan HAIC untuk pasien dengan HCC lanjut yang disertai trombus tumor vena portal, serta efektivitas *molecularly targeted therapy* untuk HCC yang disertai invasi vaskular. Karena sulit untuk menentukan superioritas umum bagi keempat modalitas pengobatan tersebut, keempat modalitas pengobatan direkomendasikan secara paralel untuk pengobatan HCC yang disertai invasi vascular.

Transplantasi hepar direkomendasikan untuk HCC yang masuk dalam kriteria Milan (HCC tunggal dengan ukuran ≤ 5 cm atau hingga tiga HCC dengan ukuran ≤ 3 cm) pada pasien Child–Pugh C yang berusia ≤ 65 tahun. Ketika transplantasi tidak diindikasikan, hanya perawatan paliatif yang direkomendasikan untuk pasien dengan HCC dan fungsi hepar Child–Pugh C.

1.2.7 Radiologi Intervensi

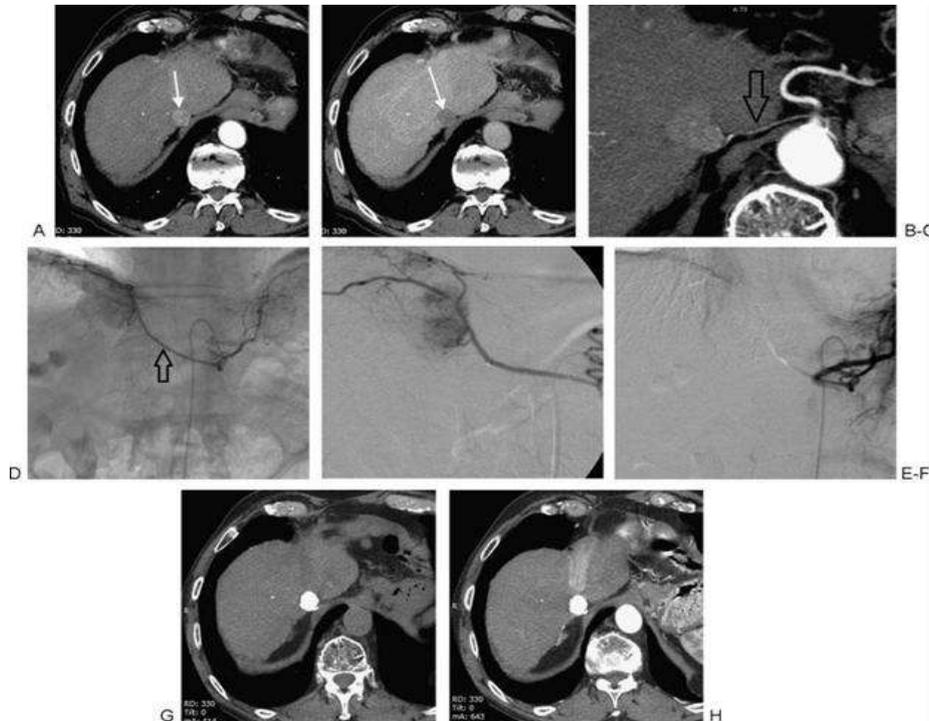
I. Transarterial Chemoembolization (TACE)

TACE merupakan standar perawatan saat ini untuk pasien dengan hepatoma berukuran besar atau multinodular dengan fungsi hepar yang relatif terjaga, dan tidak ada bukti invasi vaskular atau penyebaran ekstrahepatik (BCLC stadium B). *TACE* merupakan teknik embolisasi yang superselektif sehingga meminimalkan cedera iskemik pada jaringan non-tumor. (Kudo M et al)

Ada dua teknik utama untuk *TACE* yaitu *TACE* konvensional (c*TACE*) yang menggunakan kemoterapi dengan pemakaian agen emboli dan lipiodol yang berbeda. Yang kedua adalah *TACE* dengan menggunakan drug-eluting beads (DEB-*TACE*). Teknik *TACE* konvensional merupakan tehnik yang paling populer dimana dilakukan pemberian emulsi agen antikanker-dalam minyak, diikuti oleh agen embolik. Komponen utama dari prosedur ini adalah lipiodol, yang bermanfaat ganda, sebagai transportasi yang membawa dan melokalisasi agen kemoterapeutik di

dalam tumor sekaligus sebagai agen mikroemboli untuk pembuluh darah tumor yang kecil.

Di sisi lain TACE dengan drug-eluting beads (DEBs) menawarkan keuntungan lebih dari TACE konvensional, termasuk standarisasi terapi yang lebih besar dan penyerapan kemoterapi sistemik yang lebih rendah. (Oliver JH et al)



Gambar 14. Hepatoma tahap awal yang diobati dengan TACE (A, B) Fase arteri pada CT sebelum terapi menunjukkan hepatoma soliter kecil (panah) (C) Reformat CT menunjukkan pasokan arteri ke tumor dari arteri diafragmatica (panah), dikonfirmasi di angiografi (D; panah). (E, F) Setelah kateterisasi superselektif pada arteri diafragmatica inferior kanan, angiografi tidak dapat menunjukkan sisa vaskularisasi tumor. (G, H) CT yang didapatkan 1 bulan setelah prosedur menunjukkan retensi lipiodol yang padat dan homogen di dalam tumor target, tanpa ada bukti penyakit residual yang aktif.

II. Transarterial Chemoinfusion (TACI)

TACI telah terbukti menjadi pengobatan yang efektif untuk HCC lanjut di negara-negara Asia, terutama Jepang. Menurut pedoman praktik klinis baru-baru ini untuk HCC di Jepang (J-HCC 2013), TACI adalah salah satunya pengobatan standar untuk pasien dengan HCC lanjut. Respon klinis signifikan, dan responden memiliki tingkat kelangsungan hidup terbaik

dari 7 hingga 81%, dengan median waktu bertahan hidup (MST) sekitar 6-15,9 bulan. Secara teoritis, TACI memiliki efek kemoterapi dan profil toksisitas yang menguntungkan pada pasien dengan lanjut HCC. TACI adalah salah satu dari sedikit pilihan pengobatan yang tersisa untuk pasien HCC lanjut dalam keadaan sulit ini karena HCC lanjut mengambil hampir semua suplai vaskular dari arteri hepatic. Dalam TACI, agen kemoterapi yang sangat pekat disuntikkan ke dalam hepar melalui arteri hepatic. Konsentrasi konsekuen dari agen di lokasi tumor diharapkan meningkat efek antitumor. Selain itu, hepar berasal sekitar 70% pasokan darahnya dari vena portal. TACI membutuhkan pemasangan kateter ke dalam arteri hepatica. Dalam TACI pemberian tunggal, kateter dimasukkan untuk aplikasi tunggal agen kemoterapi masing-masing waktu. Metode untuk mengelola TACI bergantung pada agen tertentu. Epirubicin hydrochloride, mitomycin C, cisplatin, dan samalatin cocok untuk pemberian tunggal, dan agen yang cocok untuk pemberian terus menerus direkomendasikan agen berbasis anthracycline, mitomycin C, dan fluorouracil (5-FU). TACI, di sisi lain, tidak direkomendasikan dan tidak boleh digunakan sebagai standar perawatan. Tidak cukup meyakinkan bukti klinis karena studi acak besar TACI pada pasien HCC lanjut belum dilakukan. Studi terbaru terus menunjukkan tingkat respons yang tinggi, hingga 52,6%, dan OS hingga 36,8 bulan, menggunakan berbagai kombinasi agen modern.(N. Nishikawa et al)

Pada penelitian meta-analisis sebelumnya yang dilakukan oleh Riccardo Lencioni dan Thierry de Baere mendapati median overall survival pasien HCC yang menerima trans arterial chemoterapi dengan lipiodol dalam analisis ini 19,4 bulan yang konsisten dengan data yang dilaporkan dalam meta-analisis sebelumnya yang secara statistic lebih superior dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima lipiodol.(Takayasu K et al)

TACL adalah variasi dari TACE yang juga menghantarkan agen kemoterapi dengan konsentrasi tinggi ke jaringan tumor, tetapi berbeda karena embolisasi menggunakan partikel padat tidak dilakukan. Dalam

TACL, larutan kemoterapi diemulsikan dalam lipiodol, yang berfungsi untuk mengonsentrasikan serapannya pada tumor yang dirawat. Lipiodol terakumulasi dalam tumor dan kemudian disimpan untuk jangka waktu yang lama. Dengan menginfus emulsi lipiodol yang dicampur dengan obat antikanker melalui arteri hepatic, mikro-embolisasi pembuluh tumor dan pelepasan lambat obat antikanker. Metode ini adalah modalitas alternatif yang digunakan di banyak negara Asia, tetapi sampai saat ini hanya sedikit penelitian yang menguji hasil klinis dari teknik ini.¹⁰ Selain itu, hanya ada beberapa penelitian yang menggunakan TACL untuk HCC yang tidak dapat dioperasi, terutama pada pasien berisiko tinggi. Dimana masi sangat jarang penelitian yang meneliti tingkat respons tumor, tingkat komplikasi terkait prosedur, dan tingkat kelangsungan hidup pada sejumlah besar pasien berisiko tinggi dengan HCC yang tidak dapat dioperasi yang diobati dengan TACL. (Brunicardi FC et al)

1.2.8 Lipiodol

Lipiodol adalah agen kontras berbasis minyak yang terdiri dari campuran ester etil di-iodinasi rantai panjang (C16 dan C18) dari asam lemak minyak bunga poppy (*Papaver somniferum* var. *nigrum*), yang mengandung 98% asam lemak tak jenuh. (Wolff F). Asam lemak yang dominan adalah asam linoleat (70%). Lipiodol berupa cairan bening berwarna kuning pucat hingga kecoklatan, mengandung 37% iodin (yaitu konsentrasi iodin sebesar 480 mg/mL). Viskositas Lipiodol Ultra-Fluid pada suhu 37 °C adalah sekitar 25 mPa·s (dan 50 mPa·s pada suhu 20 °C) dengan densitas sebesar 1,28. Lipiodol dipasarkan sebagai larutan untuk suntikan dalam ampul kaca 10 mL. Dalam artikel ini, Lipiodol Ultra Fluid® disebut sebagai Lipiodol. Secara historis, Lipiodol disebut sebagai "Ethiodol®" di Amerika Serikat hingga tahun 2012.(Jean-Marc Idée)

I. Obat Sitotoksik

Secara dasar, prosedur TACE terdiri dari administrasi arteri hepatic transcatheter dari satu atau beberapa obat sitotoksik. Dalam tinjauan literatur terbaru, agen yang paling umum digunakan adalah, secara berurutan menurun dalam frekuensi: doxorubicin, cisplatin, epirubicin, mitoxantrone, mitomycin C (kadang-kadang diencerkan dalam media kontras yang larut dalam air untuk menyesuaikan densitas) dan (di Jepang) SMANCS, dan selanjutnya diemulsi dengan volume setara Lipiodol, atau terkadang, dengan volume yang lebih kecil dengan tujuan memberikan emulsi air dalam minyak (W/O). Obat lain, seperti pirarubicin, nemorubicin, miriplatin atau idarubicin, digunakan atau pernah digunakan. Penting untuk dicatat bahwa agen sitotoksik tidak disetujui oleh otoritas kesehatan untuk pengobatan lokoregional HCC (kecuali SMANCS dan miriplatin di Jepang).

Emulsi Lipiodol/obat biasanya disiapkan secara ektemporan. Dalam artikel asli mereka, Konno et al. mendispersikan dan melarutkan agen berbobot molekul tinggi (15 kDa) dan lipofilik SMANCS dalam Lipiodol. Agen SMANCS yang sangat lipofilik larut dalam sejumlah pelarut organik (seperti piridin atau aseton) dan dalam air dan Lipiodol. Miriplatin di suspensikan dalam Lipiodol pada konsentrasi 20 mg/mL. Upaya berhasil untuk melarutkan molekul lipofilik paclitaxel dalam Lipiodol juga telah dilaporkan. Sayangnya, tidak ada data berbasis bukti mengenai pemilihan optimal molekul sitotoksik dan dosis. Anthracycline lipofilik, idarubicin, baru-baru ini ditemukan lebih sitotoksik in vitro pada tiga jalur sel HCC (termasuk jalur sel SNU-449 yang kemoresistan) dibandingkan dengan semua molekul sitotoksik lainnya yang umumnya digunakan dalam TACE. Idarubicin dilaporkan aman dan efektif dalam sebuah studi klinis pendahuluan. Sebagian besar molekul sitotoksik yang digunakan dalam prosedur TACE dimetabolisme oleh hepar.

Heterogenitas yang signifikan dari prosedur TACE diamati antara pusat-pusat dan radiolog intervensi sehubungan dengan obat sitotoksik, dan dosis obat ini juga bervariasi secara signifikan (beberapa klinisi menggunakan dosis tetap, sementara yang lain berdasarkan pada luas

permukaan tubuh, ukuran tumor, berat badan, atau tingkat bilirubin). Sebagai contoh, dosis doxorubicin yang digunakan untuk TACE berkisar antara 50 dan 150 mg di antara pusat-pusat, tanpa dasar farmakologi berbasis bukti. (Jean-Marc Idée) Heterogenitas seperti ini jarang terjadi dalam onkologi. Ketidakmampuan studi yang biasanya dilakukan untuk menentukan toksisitas batas dosis dan kemudian dosis optimal untuk TACE dapat menjelaskan ketidakmampuan ini. Masalah pemilihan obat untuk TACE dapat menjadi lebih kompleks, karena beberapa penulis AS menggunakan kombinasi doxorubicin, cisplatin, dan mitomycin C. Uji klinis acak terbaru yang dilakukan pada 365 pasien HCC (BCLC tahap B dan C) menunjukkan bahwa pilihan kemoterapi dapat memengaruhi hasil kelangsungan hidup: kelangsungan hidup yang jauh lebih baik diamati pada pasien yang menerima chemolipiodolization dengan embolisasi tiga obat (lobaplatin, epirubicin, dan mitomycin C) dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan chemolipiodolization tunggal (epirubicin) dengan embolisasi. Namun, nilai klinis penambahan sitotoksitas yang diinduksi obat pada iskemia selama prosedur lokoregional tetap diperdebatkan. Beberapa penulis berspekulasi tentang potensi sitotoksitas yang diinduksi obat oleh iskemia tumor. Sebaliknya, harus dijelaskan bahwa tidak ada bukti statistik yang menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih baik yang terkait dengan TACE dibandingkan dengan embolisasi biasa (TAE) dalam sebuah uji klinis acak prospektif yang dihentikan lebih awal karena tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi yang terkait dengan TACE dibandingkan dengan perawatan pendukung terbaik. Demikian pula, tidak ada perbedaan yang dilaporkan antara TACE berbasis cisplatin dan TAE (Lipiodol dan gelfoam) dalam hal tingkat kelangsungan hidup, dalam uji klinis acak kecil. Studi tambahan diperlukan untuk lebih memahami peran masing-masing iskemia tumor (termasuk faktor pro-angiogenesis) dan sitotoksitas yang diinduksi obat. (Jean-Marc Idée)

II. **Keamanan**

Secara umum, TACE dianggap dapat ditoleransi dengan baik, dengan komplikasi utama terjadi hanya pada 4-7% dari prosedur dan tingkat

kematian dalam 30 hari sekitar 1%. Komplikasi serius paling umum dari TACE adalah abses hepar atau infark hepar, serta kolesistitis (sekitar 2% dari pasien). Namun, sindrom pascapembolisasi, yang disebut juga, terjadi pada hampir semua pasien (90%) dan terdiri dari kombinasi demam, mual, muntah, dan nyeri perut. Ini dapat berlangsung hingga tiga hari. Komplikasi serius lainnya dapat terjadi: embolisasi non-sasaran (yaitu aliran balik yang tidak disengaja dari obat sitotoksik dan/atau bahan embolisasi ke wilayah yang tidak dimaksudkan); gagal hepar; pecahnya tumor (<1% dari kasus) atau biloma. Emboli lipiodol paru sangat jarang dan kadang-kadang menjadi komplikasi fatal dari TACE. Jumlah injeksi lipiodol merupakan salah satu faktor risiko utama, terutama ketika volume lebih dari 20ml disuntikkan. (Jean-Marc Idée)

III. Distribusi Lipiodol setelah injeksi intra-arteri hepatic

Pada tikus normal, setelah injeksi perlahan ke arteri hepatic, Lipiodol dengan cepat muncul di vena portal, melalui pleksus peribiliary. Tetesan minyak pertama biasanya muncul di vena portal hanya beberapa detik setelah dimulainya injeksi. Ketika cukup kecil, tetesan Lipiodol dengan cepat melewati vena portal terminal ke dalam sinusoid. Setelah pengisian cabang-cabang portal perifer, terjadi kongesti sinusoidal yang bercak, dan dikaitkan dengan area nekrosis yang dikelilingi oleh sel-sel inflamasi. Juga diamati bahwa Lipiodol dapat melewati sinusoid dari vena portal ke vena hepar.

Lipiodol memiliki efek emboli "plastik" (karena beradaptasi dengan ukuran mikrovaskular) dan sifatnya yang sementara [6,81]. Pada kasus overdosis, Lipiodol mungkin muncul dalam sirkulasi sistemik, dan oleh karena itu terkait dengan risiko embolisasi sistemik. Pada tikus, sirkulasi arteri pulih relatif cepat setelah injeksi Lipiodol intrahepatik. Minyak dihilangkan dari pembuluh portal dalam 2–3 hari dan dari sinusoid dalam 7 hari. Pada hari ke-15 setelah injeksi selektif, tidak ada minyak yang dapat terdeteksi di vena portal dan hanya beberapa tetesan yang tersisa di sinusoid. Jumlah minyak yang diamati di vena portal bergantung pada

dosis. Efek ini dikonfirmasi dalam spesies hewan lain. Darah arteri hepatic membersihkan Lipiodol ke vena portal melalui pleksus peribiliary dan tidak langsung ke sinusoid. Secara umum diakui bahwa pembuluh yang teropasifikasi pada HCC yang diobati dengan Lipiodol adalah vena atau vena portal, karena minyak tidak bertahan dalam cabang arteri tumor dalam waktu yang cukup lama. Fagositosis oleh sel K pffer yang diaktifkan mungkin terlibat dalam klirens Lipiodol. (Jean-Marc Id e) Keberadaan tetesan minyak dalam sel K pffer telah ditunjukkan dengan mikroskop elektron. Pada tikus, Lipiodol sepenuhnya dihilangkan dalam 30 hari (0,1 mL/kg) atau 60 hari (0,2 mL/kg). Pada titik waktu ini, mikrosirkulasi pulih dan jumlah sel K pffer kembali normal. Pada babi sehat, nekrosis ekstensif parenkim hepar diamati setelah re-embolisasi aliran arteri yang pulih dengan partikel gelatin. Embolisasi arteri hepar yang dilakukan dengan partikel gelatin saja tidak menghasilkan perubahan nekrotik dalam parenkim hepar. Seperti pada babi, pemberian kombinasi Lipiodol dan bola gelatin ke arteri hepar tikus secara serius mempengaruhi mikrosirkulasi hepar yang normal (penurunan kecepatan aliran darah melalui vena portal terminal dan vena hepar terminal. Namun, embolisasi arteri hepar dengan Lipiodol saja, yang dikaitkan dengan akumulasi minyak di TPV, tidak merugikan mikrosirkulasi hepar. (Jean-Marc Id e)

IV. Penyerapan Tumor

Setelah pengamatan awal dari globula Lipiodol dalam sel kanker hepar (HCC) pasien, dilaporkan bahwa tetesan Lipiodol mengakumulasi baik dalam fibroblas maupun dalam garis sel kanker hepar manusia (sel Hep) dan berikatan dengan membran sel, menunjukkan fenomena nonspesifik. Namun, jumlah akhir Lipiodol yang terakumulasi dalam sel Hep lebih besar daripada dalam fibroblas, dan proporsi sel yang memuat Lipiodol lebih tinggi pada sel tumor daripada pada fibroblas. Pengambilan telah dilaporkan baik untuk garis sel HepG2 maupun garis sel endotelial HUVEC (sel endotelial umbilikal manusia), dengan demikian mengkonfirmasi ketidakspektifitas muatan sel.

Pengambilan Lipiodol oleh HUVEC menarik, karena penggabungan Lipiodol dalam sel endotelial pembuluh HCC pada pasien juga telah dilaporkan. (Jean-Marc Idée) Telah disarankan bahwa pompa membran sel mungkin terlibat dalam penyerapan Lipiodol oleh sel tumor. Keberadaan vesikel berisi Lipiodol yang melekat pada membran menunjukkan bahwa pinositosis adalah mekanisme penyerapan yang paling mungkin. Kecekatan cairan membran sel HCC lebih rendah daripada hepatosit normal karena peningkatan level fosfolipid/kolesterol. Penambahan dexamethasone dan tamoxifen secara konsentrasi-dependent meningkatkan kecekatan cairan membran sel tumor N1S1 tikus in vitro. Pada tikus, pretreatment dengan molekul-molekul ini ditemukan meningkatkan penyerapan tumor dari ^{99m}Tc -SSS-Lipiodol (yaitu Lipiodol super enam sulfur yang terdiri dari kompleks lipofilik ^{99m}Tc -PhCS₂ (PCS₃)₂ yang dilarutkan ke dalam Lipiodol) dibandingkan dengan kontrol, sementara tidak ada efek yang diamati pada distribusi radiotracer di paru-paru.

V. Mikrovaskularisasi Karsinoma Hepatoseluler dan Rasio Embolisasi Lipiodol

HCC umumnya merupakan kanker yang sangat angiogenik. Ekspresi biomarker untuk kepadatan mikrovaskular terkait dengan perkembangan dan progresi penyakit. Mikrovaskularitas HCC umumnya kurang padat dibanding vaskular normal hepar. Mikrovaskel tumor memiliki aliran darah yang abnormal dan sangat bocor. Karakteristik ini menyebabkan hipoksia dan/atau nekrosis. Secara skematis, darah dari arteri hepatic melewati kompartemen vena-portal sebelum mengalir ke tumor. Pada dasarnya, komunikasi arterio-portal terjadi pada empat tingkatan: (a) pleksus peribiliar (jaringan mikrovaskular padat yang mengelilingi saluran empedu); (b) cabang terminal arteriosinus (yaitu cabang kecil yang berasal dari arteriola hepatic untuk menghubungkan sinusoid pada asalnya); (c) vasa vasorum di dinding vena portal, dan (d) anastomosis arterio-portal fungsional (yang paling jarang dilaporkan dari empat tipe). Shunt ini biasanya terletak di

pinggiran tumor. Pada hepar sehat, diameter dalam venula portal adalah 50–100 μm , diameter terminal venula portal adalah 15–50 μm , jaringan sinusoid adalah 5–8 μm , diameter terminal venula pasca-kapiler adalah ~25 μm , dan diameter arteriola hepatic adalah 35–45 μm . (Jean-Marc Idée) Vaskular tumor berkomunikasi dengan venula portal dan sinusoid di sekitarnya. Pentingnya, darah arteri hepatic mengakses tumor melalui venula portal dan sinusoid yang mengelilingi lesi. Seperti yang ditunjukkan setelah injeksi penanda fluoresen pada model hewan, darah arteri memasuki tumor melalui venula portal tanpa hambatan, sementara darah dari vena portal mengalami hambatan besar di tepi tumor, sehingga menumpuk di sinusoid yang mengelilingi tumor. Pemutusan aliran darah baik arteri hepatic maupun vena portal (misalnya, melalui embolisasi) tidak menghilangkan perfusi darah tumor. Penjelasan yang mungkin untuk fenomena ini adalah tekanan tinggi di pleksus peribiliar mencegah aliran darah portal masuk ke tumor. Setelah embolisasi arteri, karena aliran darah arteri terganggu, tekanan darah di pleksus peribiliar turun, sehingga memungkinkan perfusi portal tumor. Karena sifat minyaknya, Lipiodol memungkinkan embolisasi ganda sementara (arteri dan portal) dari HCC, berbeda dengan DEB yang hanya memblokir arteriola hepatic. Hasil ini dapat mendukung TACE berbasis Lipiodol, karena mereka menunjukkan bahwa embolisasi hanya arteri hepatic tanpa embolisasi portal vein tidak mencukupi. Ini penting secara klinis pada tumor infiltratif ekstrakapsular dan pada wilayah perbatasan yang bertahan hidup, karena sebagian besar sinusoid lokal disuplai melalui vena portal. Ketika ruang sinusoidal diisi melebihi ambang tertentu, setiap volume minyak tambahan dapat mengalir kembali ke vena portal melalui komunikasi arterio-portal.

Meskipun tumor hepar terkapsulasi hampir secara eksklusif disuplai oleh darah arteri, lesi infiltratif dan nodul anak disuplai melalui sinusoid perifer, yaitu dengan darah portal. Selain pada tikus, banyak penelitian juga dilakukan pada kelinci yang ditanam dengan tumor VX2. Tabel 3 merangkum hasil distribusi Lipiodol dalam model kelinci ini. Pada model kelinci VX2, 3 hari setelah injeksi selektif larutan SMANCS/Lipiodol, rasio

konsentrasi Lipiodol dalam lesi terhadap plasma adalah >3000 (~10 di hepar yang berdekatan dengan tumor, ~30 di parenkim hepar yang jauh dari tumor, dan ~100 di paru-paru, otak, dan ginjal). (Jean-Marc Idée) Studi klinis yang dilakukan pada pasien yang diobati dengan injeksi transarterial Lipiodol sendiri atau Lipiodol + doxorubicin diikuti oleh partikel spons gelatin dan hepatektomi selanjutnya, membandingkan temuan tomografi komputer dinamis (CT) (dalam waktu 3 minggu sebelum TACE dan dalam waktu 4 minggu sebelum operasi) dengan temuan patologis tumor yang direseksi. Spesimen tumor dan tingkat nekrosis yang diukur pada CT menunjukkan korelasi signifikan, sebuah efek yang sesuai dengan retensi Lipiodol di area nekrotik tumor. Selanjutnya, ditunjukkan bahwa pengambilan Lipiodol lengkap tanpa peningkatan oleh medium kontras yang larut dalam air pada CT heliks serial memprediksi nekrosis lengkap pada hepar yang diangkat yang diobati dengan TACE diikuti oleh transplantasi hepar. Volume Lipiodol yang didepositkan di tumor yang diamati pada CT 24 jam setelah TACE secara signifikan berkorelasi dengan nekrosis berikutnya dan dengan penurunan volume tumor total. Selain itu, terdapat hubungan yang signifikan antara volume Lipiodol yang diukur pada CT dan waktu hidup sejak diagnosis dan sejak pengobatan. Dalam analisis retrospektif dari 84 pasien HCC, Mondazzi et al. melaporkan bahwa derajat awal penandaan Lipiodol pada tumor merupakan parameter prognostik independen untuk kelangsungan hidup. Hal ini dikonfirmasi dalam penelitian lain. Analisis histologis dari HCC yang diangkat secara bedah atau ditemukan secara tidak sengaja setelah transplantasi pada pasien yang diobati dengan TACE

VI. Peran Lipiodol dalam Memodulasi Farmakokinetika Kemoterapi Terkait

Tujuan utama dari TACE adalah untuk secara lokal memberikan obat dan meminimalkan toksisitas sistemik dengan mengurangi tingkat obat dalam jaringan non-tumor. Hanya dua studi klinis prospektif, perbandingan dengan hasil yang bertentangan, telah menyelidiki efek Lipiodol terhadap konsentrasi doxorubicin yang beredar. Johnson et al. tidak menemukan perbedaan dalam perilaku farmakokinetik doxorubicin atau metabolit

utamanya, doxorubicinol, pada 9 pasien yang menerima dua siklus suntikan bolus doxorubicin ke arteri hepatica umum, di mana salah satunya obat dicampur dengan 10 mL Lipiodol. Selanjutnya, mencampur doxorubicin dengan Lipiodol tidak memiliki efek signifikan dalam hal toksisitas. Kekurangan potensial dari studi ini mungkin adalah volume proporsional dari larutan garam yang digunakan untuk melarutkan doxorubicin (25 mL) dibandingkan dengan Lipiodol (10 mL), menjadikannya emulsi O/W.

Dalam studi berikutnya, distribusi biologis doxorubicin diselidiki pada 18 pasien yang menerima doxorubicin sendiri ke arteri hepar (Kelompok 1) atau diemulsikan dalam Lipiodol tanpa (Kelompok 2) atau dengan (Kelompok 3) embolisasi partikel spons gelatin. Dalam studi ini, emulsi W/O disiapkan (doxorubicin dilarutkan dalam 2,5 mL medium kontras yang larut dalam air dan volume Lipiodol adalah 10 mL). Konsentrasi puncak doxorubicin dalam plasma jauh lebih tinggi di Kelompok 1 (tanpa Lipiodol) daripada di Kelompok 2 atau 3. Luas area di bawah kurva juga lebih tinggi untuk Kelompok 1 dibandingkan dengan Kelompok 2 dan 3. Studi ini mengkonfirmasi konsentrasi preferensial obat sitotoksik di tumor yang diukur setelah reseksi bedah yang diamati dengan agen sitotoksik ganda dalam beberapa studi. Namun, tidak ada korelasi lokal antara iodin (yang digunakan sebagai penanda pengambilan Lipiodol) dan konsentrasi doxorubicin baru-baru ini dilaporkan pada tumor VX2 pada kelinci. Memang, penentuan hubungan ini akan menjelaskan nilai yang kontroversial dari Lipiodol sebagai matriks pengiriman obat dan akan membedakan antara sitotoksitas yang diinduksi obat dan iskemia yang diinduksi Lipiodol. Perlu dicatat, emulsi O/W digunakan dalam studi ini. Seperti yang disebutkan di atas, bisa diperkirakan bahwa jenis emulsi ini mungkin memiliki sifat pengiriman obat yang kurang efisien daripada emulsi W/O. (Jean-Marc Idée)

VII. Efek Lipiodol itu Sendiri pada Karsinoma Hepatoseluler

Secara *in vitro*, baik uji klonojenik maupun uji Trypan blue menunjukkan bahwa Lipiodol meningkatkan sitotoksitas doxorubicin pada sel tumor

HepG2. Sitotoksitas yang diinduksi Lipiodol lebih besar untuk garis sel tumor (HepG2 dan MCF-7 [kanker payudara manusia]) daripada hepatosit manusia dalam satu studi. Namun, tidak ditemukan efek toksik dalam penelitian lain. Secara *in vivo*, Lipiodol dapat menyebabkan efek pro-nekrotik langsung pada tumor hepar, tergantung pada model eksperimentalnya. Jenis efek ini telah disarankan sejak lama. Meskipun model tikus HCC banyak digunakan untuk menyelidiki efek farmakodinamik Lipiodol, baik sendiri maupun bersama dengan obat sitotoksik, ukuran cabang arteri hepar tikus membuat embolisasi superselktif hampir tidak mungkin. Oleh karena itu, sebagian besar penulis menyuntikkan Lipiodol + obat sitotoksik melalui kateterisasi arteri hepatika umum melalui arteri gastroduodenal.

Secara keseluruhan, efek terapeutik untuk Lipiodol sendiri kontroversial (dua studi mendukung efek ini, satu pada kelinci yang membawa tumor VX2 dan satu pada tikus, sementara dua studi pada tikus tidak menunjukkan efek signifikan apa pun). Jika ada, efek terapeutik ini mungkin cukup sederhana. Menariknya, dalam satu studi yang membandingkan farmakokinetik doxorubicin setelah TACE konvensional atau DEB-TACE pada kelinci, efek nekrotik independen doxorubicin ditemukan pada kelompok TACE konvensional dan diatributkan kepada kombinasi efek sitotoksik dari baik Lipiodol maupun bahan embolisasi. Pada pasien, efek terapeutik (penurunan dramatis dalam kadar AFP darah dan nekrosis tumor) dilaporkan baik dengan ¹³¹I-Lipiodol maupun minyak non-radiolabel. Namun, dalam penelitian lain, Lipiodol sendiri praktis tidak memiliki efek terapeutik. Secara khas, HCC adalah tumor yang sangat hipoksia. (Jean-Marc Idée) Regulator transkripsional faktor HIF-1 (faktor induksi hipoksia 1) mengatur respons adaptif terhadap kekurangan oksigen. HIF-1 bertranslokasi ke inti dan membentuk kompleks HIF-1 yang memulai transkripsi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF).

Efek pro-iskemik TACE dapat mendorong sel HCC untuk mengeluarkan lebih banyak VEGF. Efek ini telah diamati pada pasien. Pada kelinci, injeksi selektif Lipiodol saja (tanpa penambahan agen embolisasi) menginduksi

ekspresi VEGF dan peningkatan kepadatan mikrovaskular (MVD). MVD secara signifikan berkorelasi dengan ekspresi VEGF. Pada pasien, peningkatan sementara dalam kadar VEGF plasma diamati (hari 1 pasca-TACE) dan perubahan dalam kadar VEGF plasma (1 bulan setelah TACE) secara signifikan berkaitan dengan retensi Lipiodol oleh tumor. Dalam studi prospektif pada 71 pasien yang menjalani TACE, kadar plasma VEGF di bawah median adalah prediktor signifikan dari kelangsungan hidup lebih lama. Keseluruhan, data ini mendukung potensi nilai kombinasi obat anti-angiogenik dengan TACE pada HCC. Namun, jendela waktu yang paling sesuai untuk administrasi agen tersebut, terkait dengan prosedur TACE, masih perlu ditetapkan. Penelitian yang dirancang untuk meningkatkan sinergi antara TACE dan terapi yang ditargetkan menjadi prioritas dalam bidang pengobatan HCC.

VIII. Penilaian Respon Tumor dengan Metode mRECIST

Penilaian respon tumor sangat penting pada pasien yang menjalani TACE. Pedoman Praktik Klinis terbaru yang dikeluarkan bersama oleh EASL (*The European Association for Study of the Liver*) dan EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) menyatakan bahwa penilaian respon pada hepatoma harus didasarkan pada kriteria *mRECIST*, yaitu modifikasi dari metode pengukuran konvensional pada tumor padat *RECIST* (*The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). (Lencioni R, Llovet JM). Penilaian respon terapi dengan metode *mRECIST* dilakukan dengan pemeriksaan CT kontras atau MRI 4 minggu setelah perawatan awal. (Bruix J, Sherman M).

Pengukuran diameter hepatoma menggunakan *mRECIST* hanya dapat diterapkan pada kasus hepatoma yang tipikal yaitu pada tumor yang menyangat kuat pada fase arteri dan *wash-out* pada fase vena. Adapun untuk kasus hepatoma atipikal yang tidak menyangat, pengukuran diameter tumor tetap menggunakan metode konvensional *RECIST*. Berdasarkan *mRECIST*, respon tumor keseluruhan ditentukan berdasarkan respon lesi target, respon lesi non-target dan kehadiran lesi. Baru. (Lencioni R, Llovet JM)

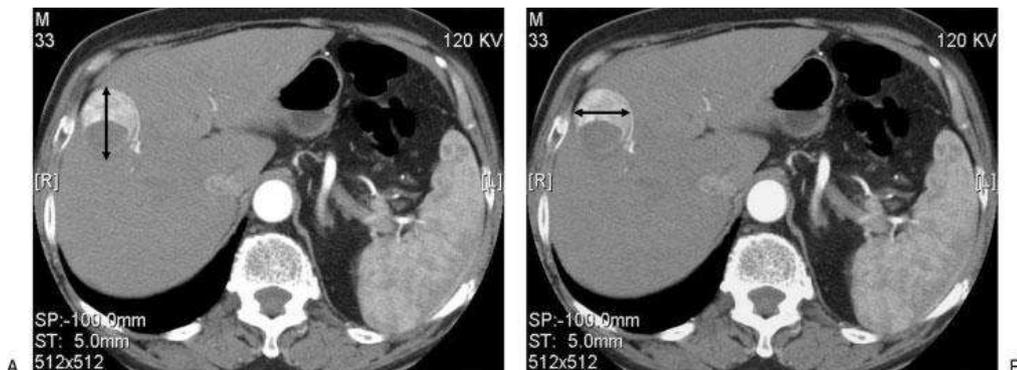
1.2.9 Respon Terapi

I. Respon Lesi Target

Untuk dipilih sebagai lesi target menggunakan *mRECIST*, lesi hepatoma harus memenuhi semua kriteria berikut :

- Lesi terukur (yaitu, lesi dapat diukur secara akurat pada minimal satu dimensi dengan ukuran 1 cm atau lebih).
- Lesi tipikal (yaitu, lesi menunjukkan penyangatan arteri intratumoral pada CT atau MRI)
- Target lesi yang diukur maksimal dua lesi pada satu organ

Cara mengukur lesi target yakni diambil dari diameter terpanjang dari lesi yang *viable* (menyangat post kontras pada fase arteri). Pengukuran diameter tumor menggunakan *mRECIST* cukup menantang pada lesi yang memperlihatkan nekrosis internal parsial (Gambar 21).



Gambar 15. Aplikasi penilaian *mRECIST* untuk hepatoma. Pengukuran respon tumor target pada fase arteri di CT scan. (A) Pengukuran diameter tumor keseluruhan terpanjang menurut *RECIST* konvensional dan (B) pengukuran diameter tumor viable terpanjang menurut *mRECIST* untuk HCC.

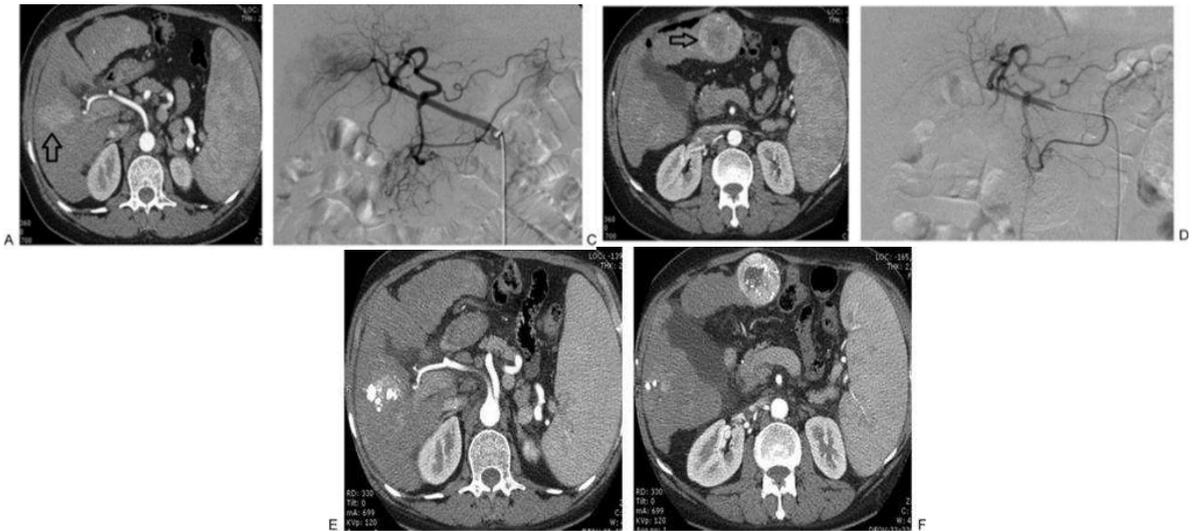
Metode *mRECIST* untuk hepatoma telah memperkenalkan perubahan dari *RECIST* dalam menentukan respon tumor untuk lesi target yaitu : (Tirkes et al)

- Respon lengkap (CR) : hilangnya penyangatan arteri intratumoral pada seluruh lesi target.
- Respon sebagian (PR): terjadi pengurangan total diameter tumor keseluruhan > 30%.
- Penyakit progresif (PD) : terjadi peningkatan total diameter tumor keseluruhan > 20%.

- Penyakit Stabil (SD) : Semua kasus yang tidak dapat dikelompokkan menjadi “Respon Sebagian” maupun “Penyakit Progresif”.

II. Respon lesi non-target

Semua lesi lain pada hepar selain lesi target harus diidentifikasi sebagai lesi-lesi non-target dan harus dicatat keberadaannya. Pengukuran lesi non-target tidak dibutuhkan, tetapi kehadiran dan ketidakhadirannya harus diperheparkan selama *follow-up*.



Gambar 16. *mRECIST* pada hepatoma yang diobati dengan TACE (A, B) Fase arteri pada CT sebelum terapi menunjukkan hepatoma multinodular yang melibatkan kedua lobus hepatic (panah). (C, D) Setelah kateterisasi selektif dari cabang arteri hepatica kanan dan kiri, angiografi menunjukkan hilangnya vaskularisasi tumor. (E, F) CT yang diperoleh 1 bulan setelah prosedur menunjukkan penyakit aktif persisten dengan retensi lipiodol minimal dalam tumor target.

Hilangnya penyngatan arteri intratumoral pada lesi non-target dinyatakan sebagai respon lengkap lesi non-target. Sebaliknya, penyngatan arteri intratumoral pada lesi non-target yang persisten dinyatakan sebagai respon tidak lengkap / penyakit stabil. Kehadiran satu atau lebih lesi non-target baru harus dinyatakan sebagai penyakit progresif. (Lencioni R, Llovet JM)

Beberapa temuan yang termasuk lesi non-target antara lain :

- a. Trombosis vena porta.
- b. Kelenjar getah bening porta hepatis. Kelenjar getah bening yang terdeteksi di porta hepatis dapat dianggap ganas jika axis terpendek kelenjar getah bening tersebut > 20 mm.
- c. Efusi pleura dan asites

III. Lesi Baru

Mengidentifikasi lesi fokal yang baru sebagai suatu hepatoma adalah masalah yang menantang pada keadaan sirosis karena kelainan patologis terkait sirosis. Selain itu, batas yang jelas dari fase vena pada penyangatan hepar di CT atau MRI menimbulkan masalah lain pada kondisi sirosis hepar terutama berkaitan dengan adanya perfusi yang abnormal yang mengakibatkan munculnya area di hepar dengan penyangatan yang abnormal. Pada kebanyakan kasus, kelainan perfusi dideteksi sebagai area dengan penyangatan arteri yang tinggi karena disebabkan oleh gangguan *feeding* vena porta. (Lencioni R, Llovet JM)

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat perbedaan efektifitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC)*?

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Diketuinya perbedaan efektifitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma*

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Diketuainya hubungan terapi terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol terhadap klasifikasi *ChildPugh* pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC)*.
2. Diketuainya hubungan terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol terhadap terhadap respon tumor (mRECIST) pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma(HCC)*.
3. Diketuainya hubungan terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol terhadap terhadap perubahan kadar α -fetoprotein (AFP) serum pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma(HCC)*.
4. Diketuainya perbedaan efektivitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol terhadap pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma*
5. Diketuainya perbedaan efektivitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol setelah terapi pertama hingga keempat terhadap pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma*

1.5. Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Efektivitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan lipiodol lebih superior dibandingkan tanpa lipiodol pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma*.

1.6. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efektivitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol terhadap pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma*.
2. Memberikan informasi ilmiah tentang perbedaan efektivitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol terhadap pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma*
3. Memberikan informasi ilmiah tentang perbedaan efektivitas terapi *transcatheter arterial chemotherapy* dengan dan tanpa lipiodol terhadap setelah terapi ke pertama hingga ke empat pada pasien *intermediate-stage hepatocellular carcinoma*
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan menjadi bahan acuan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Tabel 2 Penelitian sebelumnya yang terkait

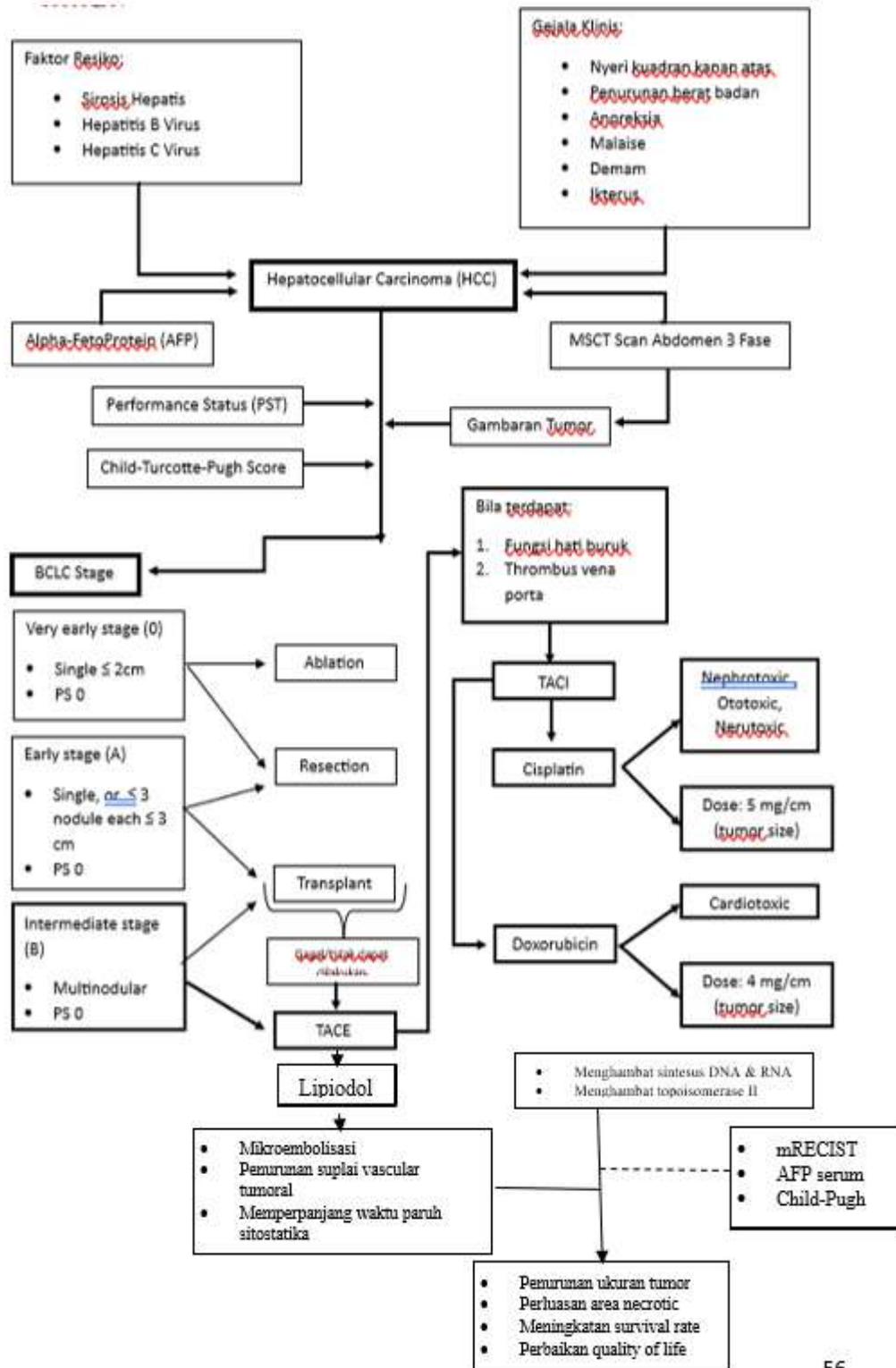
Rederensi	Subjek	Metode	Hasil
Min Deng, Hao Cai, Benyi He, Renguo Guan, Carol Lee, Rongping Guo	Dari Juli 2015 hingga Juni 2020, total 147 pasien dengan HCC nodular tunggal yang lebih besar dari atau sama dengan 10 cm tanpa invasi vaskular dan metastasis yang menerima TACE (n=77) atau HAIC (n=70) dilakukan secara retrospektif.	Retrospective comparison study	Tingkat respons objektif dan PFS lebih tinggi pada pasien yang menerima HAIC dibandingkan dengan yang menerima TACE (44,3 vs. 10,4% dan 8,9 vs. 4,2 bulan, masing-masing; P=0,001 dan P=0,030), sedangkan tingkat kontrol penyakit dan OS tidak berbeda secara signifikan (92,9 vs. 84,4% dan 21,3 vs. 26,6 bulan, masing-masing; P=0,798 dan P=0,749). Penurunan tingkat alfa-fetoprotein dan protein yang diinduksi oleh kekurangan vitamin K atau antagonis-II (PIVKA-II) pada pasien yang diobati dengan HAIC secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan yang diobati dengan TACE (P=0,038 dan P).
Hiroki Nishikawa, Yukio Osaki, Ryuichi	Dilakukan terapi TACE sebagai pengobatan awal pada 148 pasien yang belum pernah diobati dan didiagnosis dengan HCC	Cohort Prospective	Tingkat respons objektif secara signifikan lebih tinggi pada kelompok TACE dibandingkan dengan kelompok TACI (80,0 vs.

<p>Kita, Toru Kimura, Yoshiaki Ohara, Haruhiko Takeda, Azusa Sakamoto, Sumio Saito, Norihiro Nishijima, Akihiro Nasu, Hideyuki Komekado And Shuhei Nishiguchi</p>	<p>stadium intermediate di Departemen Gastroenterologi dan Hepatologi, Osaka Red Cross Hospital, Jepang, antara Januari 2004 dan Desember 2012.</p>	<p>66,7%; P=0,009). Dengan menggunakan analisis multivariat, klasifikasi Child-Pugh (P=0,017), jumlah tumor ≤ 5 (P=0,045), dan tingkat des-γ-karboksi protrombin >100 mAU/ml (P=0,002) ditemukan sebagai prediktor signifikan yang terkait dengan OS.</p>	
<p>Chung Mau Lo, Henry Ngan, Wai Kuen Tso, Chi Leung Liu, Chi Ming Lam, Ronnie Tung Ping Poon, Sheung Tat Fan, dan John Wong</p>	<p>Dari Maret 1996 hingga Oktober 1997, 80 dari 279 pasien Asia dengan hepatocellular carcinoma yang baru didiagnosis dan tidak dapat dioperasi memenuhi kriteria masuk dan secara acak ditugaskan untuk menerima pengobatan dengan hemoembolisasi menggunakan dosis variabel emulsi cisplatin dalam Lipiodol dan partikel spons gelatin yang disuntikkan melalui arteri hepatis (kelompok chemoembolization, 40 pasien) atau pengobatan simptomatik (kelompok kontrol, 40 pasien).</p>	<p>Randomized Controlled Trial</p>	<p>Kelompok chemoembolization menerima total 192 siklus chemoembolization dengan median 4,5 (rentang, 1-15) siklus per pasien. Chemoembolization menghasilkan respons tumor yang signifikan, dan angka kelangsungan hidup aktuarial jauh lebih baik di kelompok chemoembolization (1 tahun, 57%; 2 tahun, 31%; 3 tahun, 26%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (1 tahun, 32%; 2 tahun, 11%; 3 tahun, 3%; P=0,002). Ketika dilakukan penyesuaian untuk variabel dasar yang prognostik pada analisis univariat dengan model Cox multivariat, manfaat kelangsungan hidup dari chemoembolization tetap signifikan (risiko relatif kematian, 0,49; 95% CI, 0,29-0,81; P=0,006).</p>
<p>Calogero Camma, Filippo Schepis, Ambrogio Orlando, Maddalena Albanese, Lillian Shahied, Franco Trevisani, Pietro</p>	<p>Pencarian bibliografi komputer menggunakan basis data MED-LINE dan CANCERLIT dari tahun 1980 hingga 2000 dilengkapi dengan pencarian manual, dengan kata kunci "hepatocellular carcinoma," "liver cell carcinoma," "randomized controlled trial [RCT]," dan "chemoembolization."</p>	<p>Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>Chemoembolization secara signifikan mengurangi tingkat mortalitas keseluruhan 2 tahun (rasio odds, 0,54; 95% CI: 0,33, 0,89; P=0,015) dibandingkan dengan pengobatan nonaktif. Analisis RCT komparatif membantu memprediksi bahwa mortalitas keseluruhan secara signifikan lebih rendah pada pasien yang diobati dengan embolisasi</p>

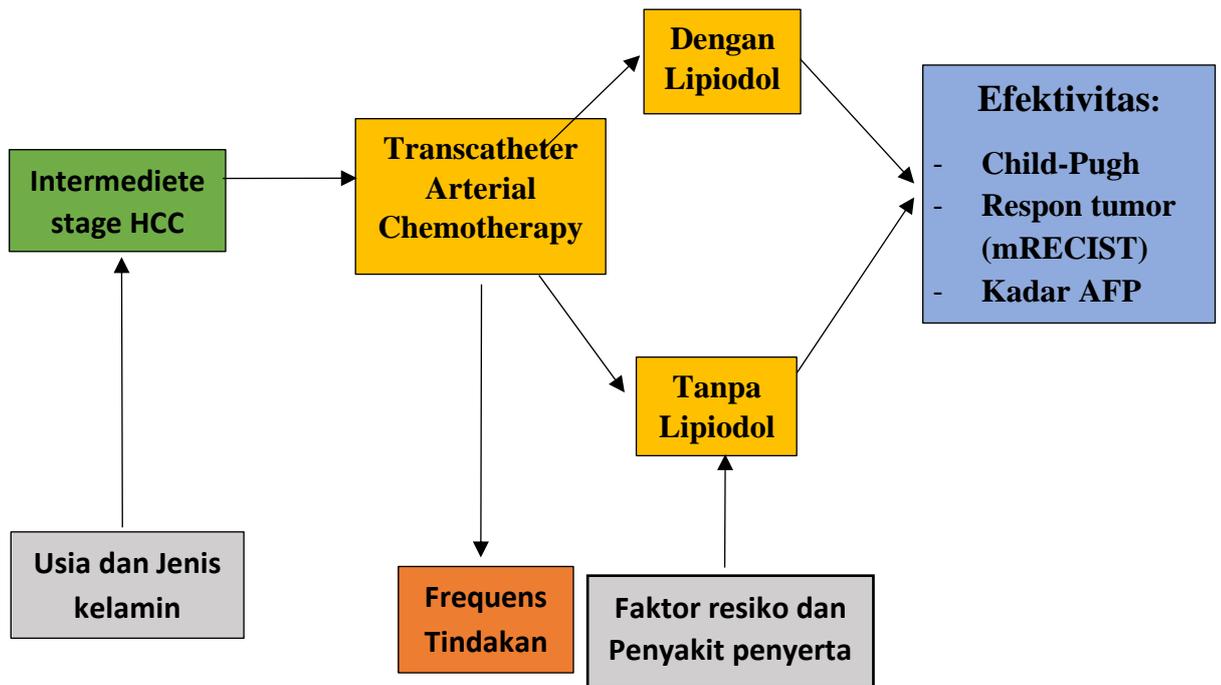
Andreone, Antonio Craxi, Mario Cottone	Studi dimasukkan jika pasien dengan HCC yang tidak dapat dioperasi terdaftar dan jika mereka adalah RCT di mana chemoembolization dibandingkan dengan pengobatan nonaktif (lima RCT) atau jika berbagai modalitas terapi transarterial dibandingkan (13 RCT). Data diambil dari masing-masing RCT sesuai dengan metode niat untuk diobati. Lima dari RCT dengan kelompok pengobatan nonaktif digabungkan menggunakan model efek acak, sedangkan semua 18 RCT dikelompokkan dari analisis meta-regresi.	transarterial (TAE) dibandingkan dengan yang diobati dengan kemoterapi transarterial (rasio odds, 0,72; 95% CI: 0,53, 0,98; P=0,039) dan bahwa tidak ada bukti bahwa chemoembolization transarterial lebih efektif dari pada TAE (rasio odds, 1,007; 95% CI: 0,79, 1,27; P=0,95), yang menunjukkan bahwa penambahan obat antikanker tidak meningkatkan manfaat terapeutik.
Chao He, Wei Peng, Xiaojuan Liu, Chuan Li, Xueting Li, Tian-Fu Wen	PubMed, Embase, Medline, dan pustaka Cochrane dicari untuk artikel yang relevan yang diterbitkan sebelum 20 Maret 2019. Data dianalisis menggunakan perangkat lunak RevMan 5.3.	Meta-Analysis Sebanyak dua puluh sembilan artikel dengan 4726 pasien HCC akhirnya dimasukkan untuk analisis. Hasil gabungan menunjukkan bahwa respons AFP setelah pengobatan secara signifikan terkait dengan overall survival (OS) (rasio hazard (HR) = 0,41, 95% interval kepercayaan (CI): 0,35–0,47, P).

BAB II KERANGKA PENELITIAN

2.1 KERANGKA TEORI



2.2 KERANGKA KONSEP



Keterangan :

 : Variabel Kendali

 : Variabel Independen

 : Variabel Dependen

 : Variabel Antara

 : Variabel Perancu