

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma hepatoseluler (KSH) atau *hepatocellular carcinoma* (HCC) adalah kanker hati primer yang paling umum, mencakup kanker paling sering ke-5 di dunia dan penyebab utama ke-3 kematian terkait kanker. (Parkin et al, 2002; El-Serag et al, 2008) Faktor risiko yang terkait dengan HCC termasuk sirosis, infeksi hepatitis B dan C dan konsumsi alkohol. Sirosis ditemukan pada 80-90% pasien HCC dan dengan demikian merupakan faktor risiko tunggal terbesar (Nordenstedt et al, 2010). Steatohepatitis non-alkohol juga merupakan penyebab penting dari karsinoma hepatoseluler. Di Indonesia, karsinoma hepatoseluler menempati urutan keempat sebagai kanker tersering pada laki-laki setelah kanker paru, kolorektal, dan prostat, dengan angka insidensi age-standardised rate sebesar 13.4 per 100.000 penduduk. Data dari Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa sebanyak 67% kasus HCC yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2013-2014, disebabkan oleh hepatitis B kronik. (Kemenkes, 2022) Tanpa penanganan yang tepat, HCC memiliki tingkat kelangsungan hidup yang rendah. Wang et al menunjukkan bahwa pasien dengan HCC stadium awal memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hingga 70%, sementara stadium lanjut hanya 10-20%. Oleh karena itu penting untuk melakukan deteksi dan penanganan dini HCC. (Wang et al, 2020)

Hepatokarsinogenesis yang diinduksi HBV dapat melibatkan serangkaian proses, termasuk interaksi inang-virus yang berkelanjutan siklus nekrosis-inflamasi-regenerasi, interaksi virus-retikulum endoplasma (induksi stres oksidatif), integrasi virus ke dalam genom inang (dan penghapusan DNA inang terkait) dan aktivasi onkogenik oleh berbagai protein virus. Hepatokarsinogenesis yang dipicu oleh HCV juga memicu proses biologis serupa, namun dikaitkan dengan kecenderungan HCV untuk menghindari respon imun inang dan menyebabkan sirosis. Hepatokarsinogenesis yang diinduksi alkohol dikaitkan dengan induksi peradangan dan, akibatnya, siklus nekrosis dan regenerasi hepatosit, stres oksidatif dan sirosis. Hepatokarsinogenesis yang diinduksi aflatoxin-B1 adalah sebagian besar terkait dengan mutasi karsinogenik. (Chen C. J. et al, 2006) (Chisari F. V., 2005)

Klasifikasi Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) dianggap sebagai salah satu sistem penentuan stadium dan strategi pengobatan yang paling dapat diandalkan untuk HCC karena mempertimbangkan fungsi hati, status tumor, dan status kinerja (PS). Tahap menengah BCLC (BCLC-B) termasuk pasien Child-Pugh A dan B dengan HCC multifokal, didefinisikan sebagai >3 tumor dengan berbagai ukuran atau 2-3 tumor dengan diameter maksimal >3 cm dan HCC tunggal (>5 cm). Untuk dikategorikan sebagai HCC stadium menengah, pasien harus asimtomatik dan memiliki penyebaran ekstrahepatik atau tidak ada invasi vaskular. Klasifikasi BCLC menunjukkan bahwa pasien ini adalah kandidat optimal untuk TACE. (Hiroki N et al, 2014)

Tatalaksana HCC mencakup reseksi tumor, ablasi, transplantasi hati, kemoterapi, imunoterapi, terapi target seperti *transarterial chemoembolisasi* atau *transarterial chemoinfusion*. Meskipun pembedahan tetap menjadi modalitas pengobatan yang paling sering digunakan, reseksi kuratif hanya dapat dilakukan pada sebagian kecil kasus. Perawatan kuratif lainnya adalah ablasi, yang meliputi injeksi etanol perkutan, koagulasi gelombang mikro, dan ablasi frekuensi radio (RFA). Perawatan ini telah banyak dilakukan pada pasien dengan HCC kecil, umumnya ditandai dengan sirosis Child-Pugh A atau B dengan kurang dari tiga tumor, dimana masing-masing tumor berdiameter kurang dari 3 cm. (Omata et al, 2010) Untuk sejumlah besar pasien yang didiagnosis di luar kriteria terapi reseksi kuratif atau ablasi, pengobatan paliatif mungkin menjadi tujuannya. Pada tahap ini, terapi lokal termasuk embolisasi transarterial (TAE), radioterapi lokal, doxorubicin-eluting bead, dan mikrosfer yttrium-90 adalah pilihan pengobatan yang tersedia. Untuk pasien yang tidak memenuhi syarat untuk terapi lokal, termasuk pasien dengan metastasis ekstrahepatik dan/atau trombosis pada vena portal atau cabang utamanya, terapi sistemik seperti kemoterapi, terapi target, atau transarterial chemoinfusion (TACI) adalah pengobatan pilihan saat ini. (Wong et al, 2013)

Untuk tujuan paliatif, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) diindikasikan untuk pasien dengan HCC yang tidak dapat dioperasi. Karena TACE meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada pasien dengan HCC yang tidak dapat dioperasi, saat ini dianggap sebagai terapi utama. Namun, pengobatan ini tidak diindikasikan untuk mereka dengan cadangan hati yang buruk, stadium tumor lanjut dengan invasi atau trombosis vena portal utama (PV) dan atau obstruksi

bilier, karena faktor-faktor ini telah dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan peningkatan komplikasi setelah TACE.

Transcatheter arterial chemo-infusion (TACI) dianggap sebagai pilihan untuk pasien ini mengingat kemungkinan toksisitasnya yang lebih rendah terhadap jaringan hati sekitarnya dengan infusi saja. (Yoon HJ et al, 2010)

Transarterial chemoinfusion atau chemo-lipiodolization adalah suatu teknik memberikan zat kemoterapi yang dicampur dengan lipiodol secara intra-arterial tanpa dilanjutkan dengan embolisasi. Pada kasus tumor hati primer maupun sekunder, arteri hepatis menjadi pasokan darah utama yang membantu pertumbuhan tumor. Oleh karena itu, TACI yang menghantarkan agen kemoterapi secara selektif pada parenkim hati melalui tindakan kateterisasi dapat menyerang tumor secara langsung. Jaringan hati sehat di sekitarnya umumnya terlindungi dari efek TACI karena suplai pembuluh darahnya terutama berasal dari vena porta. Tujuan TACI adalah untuk memaksimalkan konsentrasi obat di hati dan target tumor, pada saat yang sama, untuk meminimalkan toksisitas sistemik. Umumnya pemilihan obat kemoterapi yang digunakan untuk TACI bergantung pada sifat farmakokinetik yaitu *first-pass* ekstraksi yang besar sehingga persentase obat yang diekstraksi jaringan hati tinggi dengan waktu paruh plasma yang pendek untuk mencegah akumulasi sistemik. Fluorouracil (5-FU), doxorubicin, dan cisplatin semuanya menunjukkan aktivitas melawan HCC dan dapat diberikan dengan aman melalui infus intra-arteri. (Rossi et al, 2010; Laface et al, 2021)

Salah satu terapi pilihan untuk hepatocellular carcinoma adalah immunotherapy/immune-oncology. Immuno-oncology bekerja dengan cara sistem imun mendeteksi dan menghancurkan sel-sel abnormal dan kemungkinan besar mencegah atau menghambat pertumbuhan banyak kanker. Misalnya, sel-sel imun terkadang ditemukan di dalam dan di sekitar tumor. Sel-sel ini, yang disebut Tumor infiltrating lymphocytes (TIL), merupakan tanda bahwa sistem imun merespons tumor. Orang-orang yang tumornya mengandung TIL sering kali lebih baik daripada orang-orang yang tumornya tidak mengandung TIL. Sebelumnya, immunoterapi merujuk pada terapi 'pasif' (contoh: infusi dari immune effector yang telah terbentuk sebelumnya seperti antibodi, sitokin atau T-Cells yang diaktifkan, sel-sel Natural Killer, atau lymphokine-activated killer cells), mungkin bertindak secara langsung pada tumor. Bertindak secara mandiri dari sistem imun atau terapi 'aktif' (contoh: vaksin), dirancang untuk aktif dan bekerja bergantung pada sistem imun pasien. Perpaduan antara Interventional Radiology (IR) dan Immuno-

Oncology (IO) saat ini sedang berkembang, dimana saat locoregional therapy (LRT) dipadukan dengan infusi dan injeksi dari sel-sel sitotoksik secara langsung ke sekitar tumor yang memberikan keunggulan dibandingkan infusi secara sistemik. Namun pada penelitian ini, Immuno-oncology tidak kami pilih sehubungan dengan beberapa alasan seperti pembiayaan dan lainnya. (Salem et al, 2024)

Metode penilaian respons terapi yang umum digunakan pada kasus HCC mencakup Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), RECIST yang dimodifikasi (mRECIST) dan European Association for the Study of the Liver (EASL). RECIST hanya mempertimbangkan pengecilan tumor sehingga tidak mengevaluasi nekrosis tumor yang diakibatkan oleh TACI. Metode mRECIST dan EASL kemudian diusulkan untuk mengatasi keterbatasan RECIST dengan mengukur penyngatan tumor, sebagai marker untuk tumor yang viable. Namun, metode RECIST, mRECIST dan Kriteria EASL adalah teknik evaluasi tumor 1 dimensi (D) dan 2D sehingga mungkin tidak dapat mengevaluasi secara efektif nekrosis tumor yang disebabkan oleh TACI. Metode baru yang diusulkan EASL kuantitatif (qEASL), mempertimbangkan nilai volumetrik 3-D untuk meningkatkan penyngatan tumor. Metode penilaian respon tumor kuantitatif ini menunjukkan akurasi radiologi-patologis yang tinggi dengan korelasi qEASL yang tinggi pada gambar resonansi magnetik (MRI) pasca intervensi dengan nekrosis HCC yang diinduksi TACE pada histopatologi. Selain itu, qEASL memperkirakan kelangsungan hidup lebih baik dibandingkan kriteria RECIST, mRECIST dan EASL pada pasien HCC. (Zhao et al, 2018).

Alasan dibalik pemilihan TACI adalah untuk memaksimalkan konsentrasi obat di hati dan tumor target, pada saat yang sama, untuk meminimalkan toksisitas sistemik. Fluorouracil (5-FU), doxorubicin, dan cisplatin semuanya menunjukkan aktivitas melawan HCC dan dapat diberikan dengan aman melalui infus intra-arteri. (Ming CM et al, 2014)

Cisplatin adalah senyawa platinum yang umum digunakan untuk mengobati hepatocellular carcinoma (HCC). Cisplatin bersifat sitotoksik melalui interaksi dengan DNA seluler; Ketika berikatan cisplatin mengubah struktur DNA dan mempengaruhi kemampuannya bertindak sebagai template selama transkripsi, yang pada akhirnya memicu kematian sel. Beberapa mekanisme yang terkait dengan efek antitumor yang diinduksi cisplatin telah dilaporkan dalam beberapa dekade terakhir namun apoptosis adalah salah satu komponen utama

sitotoksitas yang diinduksi cisplatin. Seperti obat antikanker lainnya, obat ini merusak sel normal bersamaan dengan sel kanker; oleh karena itu, toksisitas terhadap organ selain organ target (efek samping) dan perkembangan resistensi adalah tantangan yang membatasi penggunaannya. (Galuzzi L et al, 2012)

Doxorubicin adalah salah satu obat antrasiklin awal, diisolasi dari *Streptomyces peucetius* hampir empat dekade lalu. Obat ini telah dianggap sebagai salah satu obat kemoterapi yang efektif untuk pengobatan kanker. Antrasiklin doksorubisin adalah salah satu obat yang paling umum digunakan di TACE. Mekanisme kerja utamanya adalah interkalasi ke dalam DNA, penghambatan topoisomerase II dan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), yang menginduksi jalur apoptosis. Meskipun sebagian besar doksorubisin dieliminasi dari tubuh tanpa perubahan, jalur utama metabolisme doksorubisin adalah reduksi dua elektron oleh reduktase sitosol, dimana karbonil reduktase 1 adalah yang paling penting di hati. Sayangnya, penggunaan klinis obat ini terhambat oleh kumulatif kardiotoxikitas, dengan risiko menjadi semakin besar pada dosis kumulatif ≥ 550 mg/m². (Buschauer S et al, 2018)

Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar belum pernah ada yang melaporkan perbandingan respon terapi doxorubicin dan cisplatin menggunakan qEASL pada pasien pasca *local chemotherapy* dengan *intermediate stage hepatocellular carcinoma*, maka peneliti tertarik untuk membandingkan penilaian tersebut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka penelitian ini dilaksanakan untuk membandingkan respon terapi doxorubicin dan cisplatin menggunakan metode qEASL pada pasien *intermediate stage hepatocellular carcinoma*.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan respon terapi doxorubicin dan cisplatin menggunakan qEASL pada pasien *intermediate stage hepatocellular carcinoma*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui penurunan nilai qEASL sebelum dan sesudah *transarterial chemoinfusion* (TACI) menggunakan doxorubicin
2. Mengetahui penurunan nilai qEASL sebelum dan sesudah *transarterial chemoinfusion* (TACI) menggunakan cisplatin
3. Membandingkan respon terapi antara doxorubicin dan cisplatin menggunakan metode qEASL

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat perbedaan respon terapi antara doxorubicin dan cisplatin menggunakan metode qEASL pada pasien *intermediate stage hepatocellular carcinoma*.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritik :

Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan *transarterial chemoinfusion* (TACI) dengan doxorubicin dan cisplatin menggunakan metode qEASL pada pasien *intermediate stage hepatocellular carcinoma*.

1.5.2 Manfaat aplikatif:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi sebagai sarana referensi untuk penelitian yang membahas mengenai terapi TACI menggunakan doxorubicin dan cisplatin
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya terkait hubungan TACI dengan doxorubicin dan cisplatin

1.5.3 Manfaat metodologi:

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk pemilihan obat kemoterapi yang dapat digunakan dalam tindakan TACI pada pasien dengan *intermediate stage hepatocellular carcinoma*.

TINJAUAN PUSTAKA

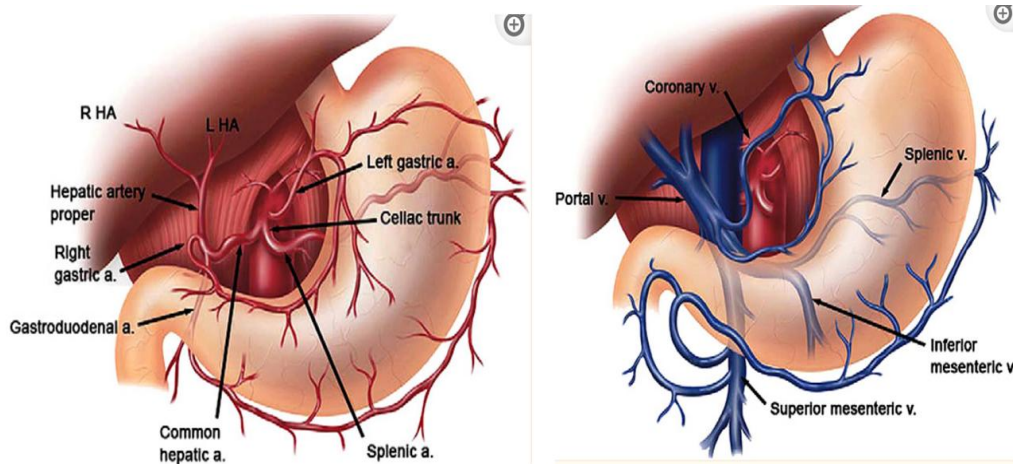
Hati memiliki jaringan limfatik superfisial dan profunda yang merupakan tempat drainase cairan limfe hepar. Jaringan limfatik profunda bertanggung jawab untuk drainase limfatik yang lebih besar menuju nodus frenikus lateral melalui vena hepatik dan menuju hilus melalui cabang vena portal. Jaringan superfisial terletak di dalam kapsul Glisson dengan permukaan anterior dan posterior. Permukaan anterior terutama mengalir ke kelenjar getah bening phrenikus dan bergabung dengan jaringan limfatik mammae mediastinum dan internal. Permukaan posterior mengalir ke kelenjar getah bening hilar, termasuk duktus sistikus, ductus biliaris komunis, arteri hepatik, dan kelenjar getah bening peripankreatik serta perikardial dan celiac. (Abdel-Misih & Bloomston, 2010)

Hati adalah organ yang sangat vaskular dan saat istirahat menerima hingga 25% dari total curah jantung, lebih banyak dari organ lainnya. Suplai darah gandanya secara unik terbagi antara arteri hepatik, yang menyumbang 25% hingga 30% suplai darah, dan vena portal, yang bertanggung jawab atas 70% hingga 75% sisanya. Darah arteri dan portal akhirnya bercampur di dalam sinusoid hepatik sebelum dialirkan ke sirkulasi sistemik melalui sistem vena hepatis. (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Blumgart & Belghiti, 2007)

Arteri hepatik komunis berasal dari trunkus celiac bersama dengan arteri gastric kiri dan splenik. Arteri hepatic komunis berjalan ke lateral dan bercabang menjadi arteri hepatis kanan dan arteri gastroduodenal. Arteri gastroduodenal berjalan ke kaudal untuk memperlirahi pilorus dan duodenum proksimal dan memiliki beberapa cabang tidak langsung ke pankreas. Jalur arteri hepatik berada di medial dari ligamentum hepatoduodenal dan porta hepatis menuju hati untuk membagi menjadi arteri hepatik kiri dan kanan untuk memperlirahi masing-masing lobus hati. (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Blumgart & Belghiti, 2007)

Vena portal menyediakan sebagian besar suplai darah nutrisi ke hati. Vena portal terbentuk dari pertemuan vena mesenterika superior dan vena lienalis. Cabang vena tambahan yang mengalir ke vena porta meliputi vena gastrika kiri, vena sistikus, dan cabang vena gastrika kanan dan vena pankreatikoduodenal. Vena portal utama mengalir ke arah kranial ke arah hati sebagai struktur paling posterior di dalam ligamentum hepatoduodenal untuk terbagi menjadi vena portal kiri dan kanan di dekat hilum hati. Drainase vena hepatik adalah melalui vena intrahepatik yang akhirnya menyatu menjadi tiga vena hepatis yang mengalir ke vena cava inferior. Vena hepatik kiri dan tengah dapat mengalir langsung ke vena cava inferior tetapi lebih sering membentuk trunkus pendek sebelum mengalir ke

vena cava inferior. Vena hepatic di dalam parenkim tidak dibungkus oleh kapsul Glisson. (Abdel-Misih & Bloomston, 2010; Blumgart & Belghiti, 2007)



Gambar 2. Vaskularisasi hepar (Charles et al, 2010)

2.2 KARSINOMA HEPATOSELULER

2.2.1 Definisi

Karsinoma hepatoseluler merupakan salah satu keganasan hati primer yang berasal dari sel parenkim hati. Karsinoma hepatoseluler merupakan keganasan yang sering ditemukan dan menjadi penyebab kematian akibat kanker ketiga terbanyak di dunia. (O'connor et al, 2010; Sia et al, 2017)

2.2.2 Epidemiologi

Di Indonesia, karsinoma hepatoseluler menempati urutan keempat sebagai kanker tersering pada laki-laki setelah kanker paru, kolorektal, dan prostat, dengan angka insidensi age-standardised rate sebesar 13.4 per 100.000 penduduk. Data dari Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa sebanyak 67% kasus HCC yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2013-2014, disebabkan oleh hepatitis B kronik. (Kemenkes, 2022)

HCC lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan, dengan rasio 2.4:1, dan insidensi yang lebih tinggi pada Asia Tenggara dan Timur, Africa Tengah dan Barat. (Ferlay et al, 2010)

2.2.3 Faktor risiko

Penyakit hati kronis dan sirosis tetap menjadi faktor risiko paling penting untuk berkembangnya HCC, dimana virus hepatitis dan asupan alkohol berlebihan merupakan faktor risiko utama di seluruh dunia. (Balogh et al, 2016)

Hepatitis virus kronis dapat menyebabkan sirosis dan/atau HCC. Hepatitis B dan C adalah penyebab paling umum dari hepatitis kronis di dunia. Virus hepatitis B (HBV) adalah molekul DNA sirkular beruntai ganda dengan delapan genotipe (A hingga H). Genotipe A dan D lebih umum terjadi di Eropa dan Timur Tengah, sedangkan genotipe B dan C lebih umum terjadi di Asia. Hepatitis B ditularkan melalui transfusi darah yang terkontaminasi, suntikan intravena, dan kontak seksual. Penularan vertikal dari ibu ke janin merupakan penyebab utama infeksi HBV di seluruh dunia. Lima persen populasi dunia terinfeksi hepatitis B. (Ott et al, 2012)

Beberapa penelitian epidemiologi telah menunjukkan hepatokarsinogenesis yang signifikan pada infeksi HBV kronis. Karier hepatitis B memiliki risiko 10%–25% terkena HCC. Tidak seperti penyebab hepatitis kronis lainnya, HBV memiliki keunikan karena HCC dapat berkembang tanpa adanya sirosis. Genotipe C dikaitkan dengan risiko HCC yang lebih tinggi dibandingkan genotipe A, B, dan D. Infeksi aktif HBV memiliki risiko tersendiri dimana kadar DNA HBV >105/mL dikaitkan dengan peningkatan risiko 2,5–3 kali lipat terkena HCC dalam 8–10 tahun masa tindak lanjut. Hepatokarsinogenesis HBV dapat dikurangi secara signifikan dengan pengobatan antiviral untuk hepatitis B. Penekanan virus dapat menghasilkan penurunan kejadian HCC yang signifikan dalam 5 tahun dari 13,7% (kontrol) menjadi 3,7%, dengan penurunan terbesar terjadi pada penyakit sirosis. pasien. Penggunaan vaksinasi HBV telah menghasilkan penurunan yang signifikan dalam kejadian HCC dari HBV. (Balogh et al, 2016; Crissien et al, 2014)

Konsumsi alkohol tetap merupakan faktor risiko penting untuk berkembangnya HCC. Hubungan antara alkohol dan penyakit hati berkorelasi dengan jumlah alkohol yang dikonsumsi seumur hidup, dan penggunaan alkohol dalam jumlah besar yang menjadi risiko utama HCC.

Penyalahgunaan alkohol menyumbang 40%–50% dari seluruh kasus HCC di Eropa. Di Amerika Serikat, penelitian menunjukkan bahwa risiko kanker hati meningkat dua hingga empat kali lipat di antara orang yang minum etanol lebih dari 60 g/hari etanol. (Jewell et al, 2010; Balogh et al, 2016) Sebuah meta-analisis

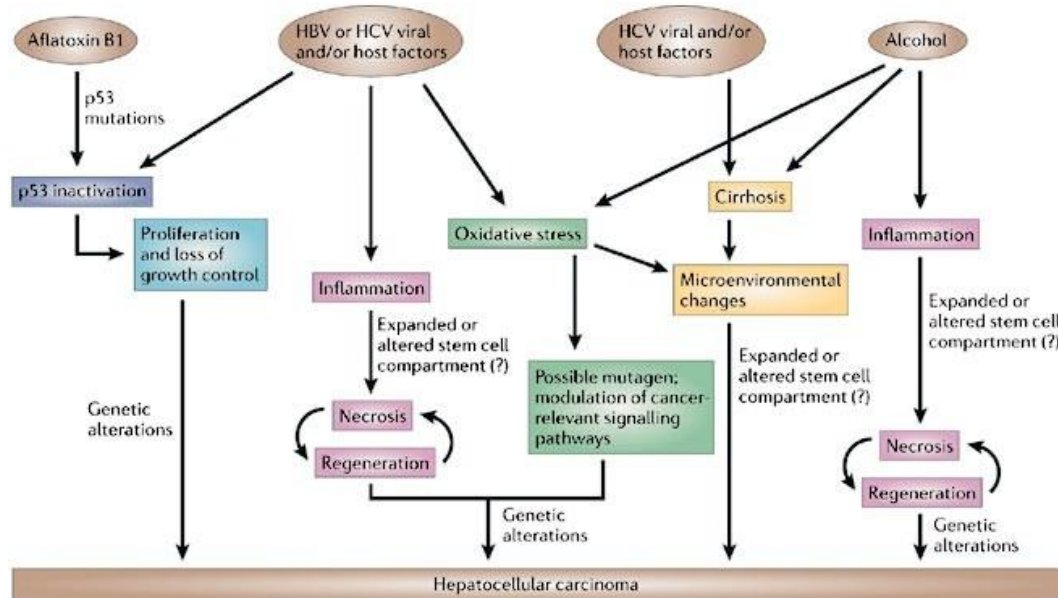
terhadap 19 penelitian prospektif menunjukkan bahwa konsumsi tiga minuman beralkohol atau lebih per hari menghasilkan peningkatan risiko kanker hati sebesar 16% dan konsumsi enam minuman beralkohol atau lebih per hari menghasilkan peningkatan risiko sebesar 22%. (Turati et al, 2014)

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 terjadinya 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. Obesitas 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. (Suresh et al, 2020)

Fatty liver disease, akibat alkohol (AFLD) maupun non-alkohol (NAFLD) ditandai dengan akumulasi lipid hepar yang berlebihan (steatosis), yang selanjutnya bertransisi menjadi steatohepatitis setelah peradangan, menjadi sirosis dan HCC. Hingga 50% kasus HCC terkait NAFLD dapat terjadi tanpa adanya sirosis. Tumor ini cenderung memiliki sintesis α -fetoprotein (AFP) yang lebih rendah namun lebih cenderung mengalami peningkatan des- γ -carboxy protrombin (DCP) dibandingkan HCC terkait virus hepatitis. (Turati et al, 2014)

2.2.4 Patofisiologi

Terdapat beragam mekanisme hepatokarsinogenesis yang diketahui. Secara khusus, inaktivasi atau mutasi p53 tampaknya merupakan kejadian yang umum pada HCC yang diinduksi HBV, HCV, dan aflatoksin B1. Selain itu, peradangan, proses nekrosis dan regenerasi yang terus-menerus, serta stres oksidatif merupakan karakteristik hepatokarsinogenesis yang dipicu oleh HBV, HCV, dan alkohol, sehingga menunjukkan bahwa proses-proses ini berkontribusi secara fundamental terhadap perkembangan HCC. HBV dan HCV mengaktifkan jalur MAPK, yang juga menunjukkan relevansi patogenetiknya. (Farazi et al, 2006)



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Cancer

Gambar 3. Mekanisme hepatokarsinogenesis (Farazi et al, 2006)

Hepatokarsinogenesis ditandai oleh de-diferensiasi progresif lesi nodular abnormal dengan tahapan sebagai berikut: (Park, 2011; Bosman et al, 2010)

1 Nodul regeneratif

Nodul regeneratif terkait sirosis yang merupakan area bulat dengan batas yang tegas pada parenkim dengan jaringan fibrosis disekitarnya, memiliki diameter antara 1-1.5 mm. Nodul sirosis tidak memiliki tampilan klon secara histologis, dan sel-sel fenotipnya normal.

2 Nodul displastik

Nodul displastik adalah lesi nodular, biasanya berdiameter 1-1,5 cm, yang berbeda dalam makroskopik (ukuran, warna, atau konsistensi) dan penampilan mikroskopis dari latar belakang parenkim. Nodul ini dapat diamati hingga 25% dari sirosis hepar tetapi kadang-kadang terdeteksi pada hepar non-sirosis dan seringkali multipel. Nodul displastik diklasifikasikan sebagai derajat rendah atau tinggi, tergantung pada atipia sitologis dan arsitekturnya. Secara histologis, nodul displastik derajat rendah menyerupai nodul sirosis. Hepatosit tidak menunjukkan atipika sitologi, dan tidak ada sub-nodul ekspansil atau perubahan arsitektur di luar dari nodul sirosis yang diamati. Nodul displastik derajat tinggi menyerupai hepatoma yang berdiferensiasi baik. Sel-sel menunjukkan atipika seluler, meskipun hal itu tidak cukup untuk menegaskan

diagnosis hepatoma. Perubahan arsitektur, termasuk pengaturan hepatosit dalam trabekula dan pseudogland, dapat ditemukan. Nodul displastik derajat tinggi dianggap sebagai prekursor lanjut hepatoma dengan risiko tinggi transformasi. Beberapa nodul displastik tingkat tinggi mengandung satu atau lebih subnodul dari hepatoma yang terdiferensiasi dengan baik atau sedikit berbeda.

3 HCC dini

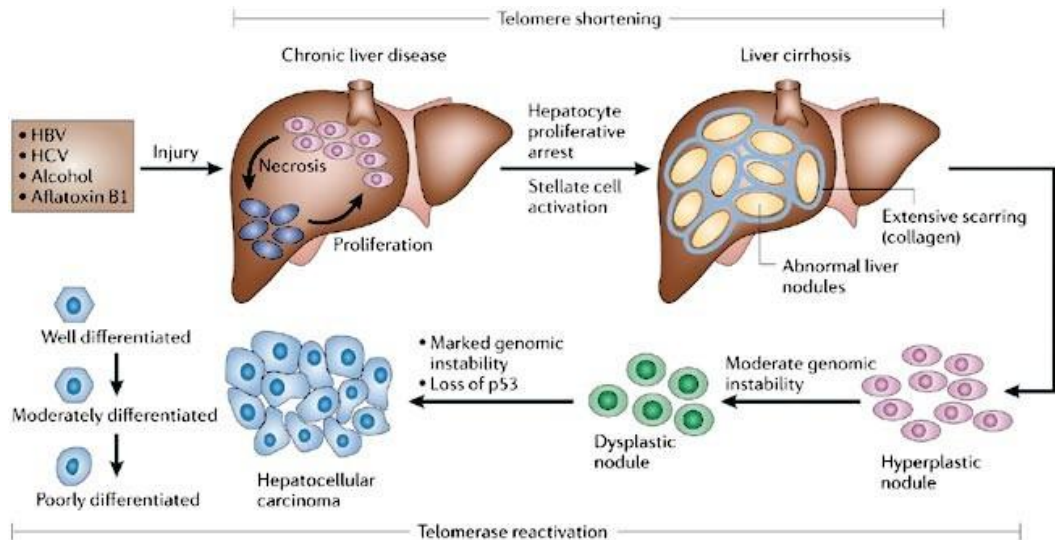
HCC dini adalah tahap awal perkembangan hepatoma, analog dengan "carcinoma in situ" atau "carcinoma mikroinvasif" dari organ lain. Tidak seperti hepatoma progresif yang berkembang, yang mendesak atau merusak parenkim hepar, HCC dini tumbuh secara bertahap menggantikan parenkim, ketika sel-sel menyebar, hepatoma mengelilingi jalur portal dan vena sentral di sampingnya tetapi tidak mendesak atau merusak struktur ini sepenuhnya. HCC dini biasanya berdiameter 1-1,5 cm dan jarang melebihi 2 cm. Secara makroskopis, kebanyakan HCC dini berbentuk nodular dengan batas tidak jelas dan tanpa kapsul tumor. Hepatoma dini dianggap sebagai prekursor HCC progresif.

4 HCC progresif

HCC yang progresif adalah lesi ganas dengan kemampuan menginvasi pembuluh darah dan bermetastasis. Tampilan makroskopik dan histologiknya bervariasi, sebagian tergantung pada ukuran lesi. Hepatoma progresif yang lebih kecil dari 2 cm disebut juga "hepatoma kecil dan progresif". Tidak seperti hepatoma dini, hepatoma kecil dan progresif tumbuh dengan meluas dan mendesak parenkim yang berdekatan. Secara khas, mereka dikelilingi oleh kapsul tumor dan mengandung septa fibrosa internal. Secara histologis, sekitar 80% dari hepatoma kecil dan progresif berdifferentiasi buruk, 20% sisanya terdiri dari komponen yang berdifferentiasi dengan baik dan sedang. Sebagian besar hepatoma kecil dan progresif terkait dengan invasi vaskular dan metastasis intrahepatik. HCC cenderung memiliki perilaku biologis yang lebih agresif, dan frekuensi invasi vaskular dan metastasis yang lebih tinggi. Secara makroskopis, kebanyakan hepatoma besar adalah tumor ekspansil dengan morfologi nodular dan dikelilingi oleh kapsul tumor. Arsitektur mosaik yang merupakan ciri khasnya, dibentuk oleh beberapa nodul tumor internal yang dipisahkan oleh septasi fibrosa dan area perdarahan, nekrosis, dan kadang-kadang metamorfosis berlemak.

5 Hepatoma multifokal

Pada lebih dari sepertiga pasien, hepatoma bersifat multifokal, dibentuk oleh adanya nodul-nodul tumor yang tidak dapat dipisahkan dengan parenkim non-neoplastik. Sifat yang multifokal mungkin disebabkan oleh perkembangan dari beberapa tumor hepar yang independen (multicentric hepatocarcinogenesis) atau metastasis intrahepatik dari tumor primer.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Cancer

Gambar 4. Tahapan perkembangan nodul sirotik menjadi hepatoselular karsinoma (Farazi et al, 2006)

Hati memiliki dualisme suplai darah dari vena portal dan arteri hepatis. HCC biasanya mendapatkan suplai darah terutama dari sistem arteri karena kebutuhan oksigen yang tinggi selama perkembangan. Terbentuknya adanya arteri baru yang tidak berpasangan dapat membedakan nodul neoplastik dari nodul sirosis regeneratif. Jumlah arteri yang tidak berpasangan secara bertahap meningkat dari nodul sirosis (terendah) hingga nodul displastik dan dengan jumlah terbesar di HCC. Menggunakan aktin otot polos sebagai penanda untuk memberi label arteri di parenkim hati, sebuah penelitian menunjukkan bahwa arteri yang tidak berpasangan secara histologis berguna untuk membedakan nodul displastik dari nodul sirosis besar. Arterialisasi HCC memberikan pola peningkatan vaskular yang khas pada computerized tomography (CT) scan dengan kontras, yang berguna sebagai fitur diagnostik HCC untuk membedakannya dari tumor hati lainnya seperti tumor metastasis. Namun, tidak semua HCC mempunyai suplai

darah arteri yang khas. Beberapa HCC kecil dapat tetap “hipovaskular” pada CT scan. Sebuah penelitian sebelumnya telah menunjukkan tingkat arterialisasi berkorelasi dengan diferensiasi tumor HCC. Studi menunjukkan bahwa HCC berdiferensiasi baik dengan diameter kurang dari 3 cm sering mendapat suplai vena portal, sedangkan yang berdiferensiasi sedang dan buruk semuanya disuplai dengan arteri. Ketika tumor tumbuh melebihi 3 cm, sebagian besar HCC termasuk yang berdiferensiasi baik umumnya mempunyai suplai darah arteri yang dominan. (Yang et al, 2008)

2.2.5 Gejala klinis

HCC yang tidak berhubungan dengan sirosis mungkin tidak menunjukkan gejala pada tahap awal penyakit. Usia rata-rata timbulnya gejala klinis HCC adalah 69 tahun. Pasien HCC yang berhubungan dengan sirosis mungkin datang dengan gejala gagal hati dekomensasi, termasuk penyakit kuning yang memburuk, pruritus, ensefalopati hepatik, asites, massa yang teraba di perut bagian atas, demam, malaise, penurunan berat badan, rasa cepat kenyang, distensi perut, dan cachexia. Sakit perut adalah gejala paling umum pada HCC. Sindrom paraneoplastik pada pasien HCC dapat muncul dengan gejala hipoglikemia, eritrositosis, hiperkalsemia, diare, dan temuan kulit seperti pemfigus foliaceus, pitiriasis rotunda, dermatomyositis. Pasien yang bergejala mungkin mengalami perdarahan varises, perdarahan intraperitoneal, ikterus obstruktif, abses hati piogenik, dan ensefalopati hepatik. (Asafo & Saman, 2023)

2.2.6 Pemeriksaan laboratorium

Tes fungsi hati termasuk bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), dan albumin mungkin meningkat pada evaluasi awal. Ini mungkin menunjukkan tingkat keparahan penyakitnya. Temuan laboratorium abnormal lainnya yang ditemukan pada pasien dengan penurunan fungsi atau cadangan hati sintetik meliputi peningkatan rasio normalisasi internasional (INR), waktu protrombin (PT), trombositopenia, anemia, hiponatremia, atau hipoglikemia. Pasien dengan HCC stadium lanjut, hepatitis kronis, atau HCC terkait sirosis cenderung mengalami temuan ini. Pasien dengan HCC dini yang tidak berhubungan dengan sirosis awalnya dapat menunjukkan fungsi hati normal. Pasien dengan gambaran paraneoplastik HCC dapat mengalami hipoglikemia, hiperkalsemia, eritrositosis.

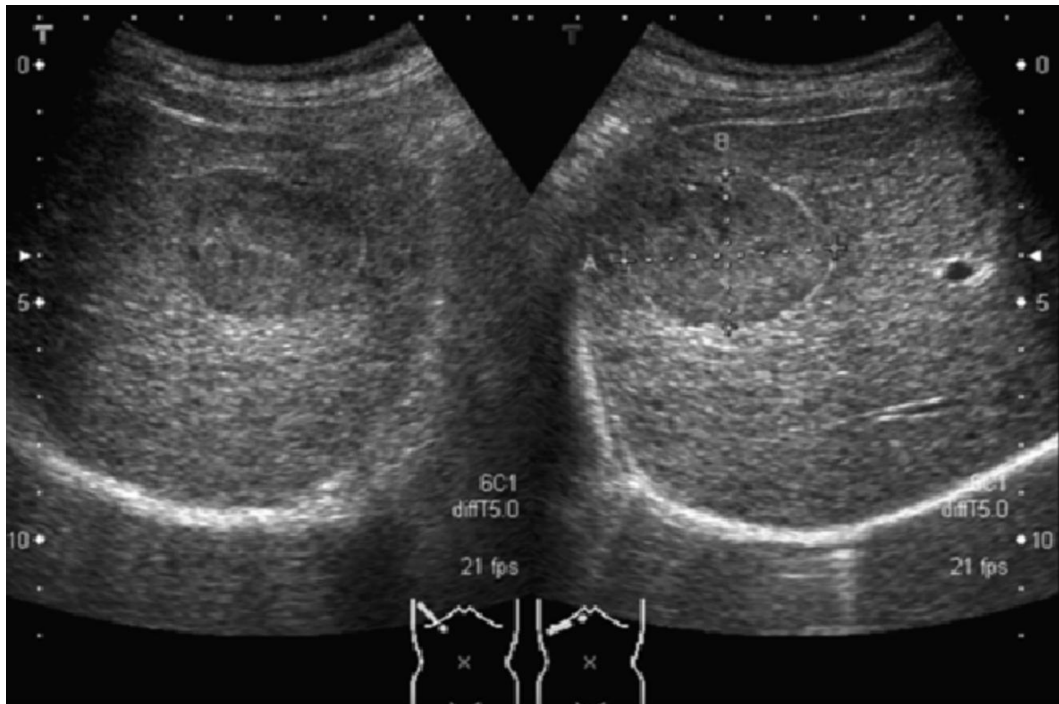
Pemeriksaan laboratorium lain untuk mengevaluasi etiologi HCC meliputi antigen permukaan hepatitis B, antibodi anti-HCV, kadar alfa antitripsin, kadar tembaga, dan saturasi zat besi. (Asafo & Saman, 2023)

Alfa-fetoprotein adalah glikoprotein serum yang diproduksi oleh kantung kuning telur janin dan hati janin selama masa kehamilan. Peningkatan kadar AFP dalam serum merupakan ciri khas HCC stadium lanjut. Hal ini tidak berkorelasi dengan ukuran tumor atau invasi pembuluh darah. Sekitar 40% HCC kecil tidak mensekresi AFP. HCC non-sirosis awal memiliki kadar AFP serum yang normal. Sensitivitas AFP serum sekitar 66% dan spesifisitas 80% dengan batas 10,9 ng/ml (nilai normal antara 10 dan 20 ng/mL). Peningkatan kadar alfa-fetoprotein serum yang nyata, lebih dari 200 ng/ml, sangat spesifik namun memiliki sensitivitas sedang untuk mendeteksi HCC. Mendeteksi HCC pada pasien dengan penyakit hati bersamaan menggunakan nilai *cut-off* 500 ng/mL memiliki spesifisitas lebih dari 90%. Biomarker lainnya termasuk des-gamma-carboxyprotrombin (DCP) dan alfa-fetoprotein terikat lektin, yang mungkin meningkat pada HCC. (Marrero et al, 2009; Chan et al, 2014; Lok et al, 2010)

2.2.7 Pencitraan

Ultrasonografi (USG)

USG adalah modalitas pencitraan pertama yang paling sering digunakan karena biayanya yang rendah, ketersediaannya yang luas, dan non-invasif. Ini adalah modalitas pilihan untuk skrining dan surveilans HCC karena kelebihan dan spesifisitasnya yang tinggi yang mencapai lebih dari 90% untuk mendeteksi HCC. Namun, sensitivitas USG terbatas pada latar belakang sirosis atau pasien obesitas dan untuk mendeteksi HCC kecil <20 mm. USG juga bergantung pada operator. Karena tantangan-tantangan ini, sensitivitas USG terhadap HCC tahap awal menjadi rendah. Pada USG, HCC dengan ukuran <30 mm biasanya akan tampak hipoechoic. Heterogenitas lesi dapat disebabkan oleh lemak, perdarahan, atau nekrosis. Fokus hyperechoic dalam massa hypoechoic mungkin menunjukkan HCC yang berkembang dalam nodul displastik (DN). Lesi dengan ukuran ≥ 30 mm dapat memberikan efek massa pada struktur di sekitarnya dan mendesak vena portal dan cabang-cabangnya. Lesi yang lebih besar cenderung lebih heterogen dan berbatas tegas. (Kim et al, 2017; K Nowicki et al, 2017; Vietti et al, 2019)



Gambar 5. USG menunjukkan massa hypoechoic pada hepar dengan pseudocapsule. (Yasmeen et al, 2016)

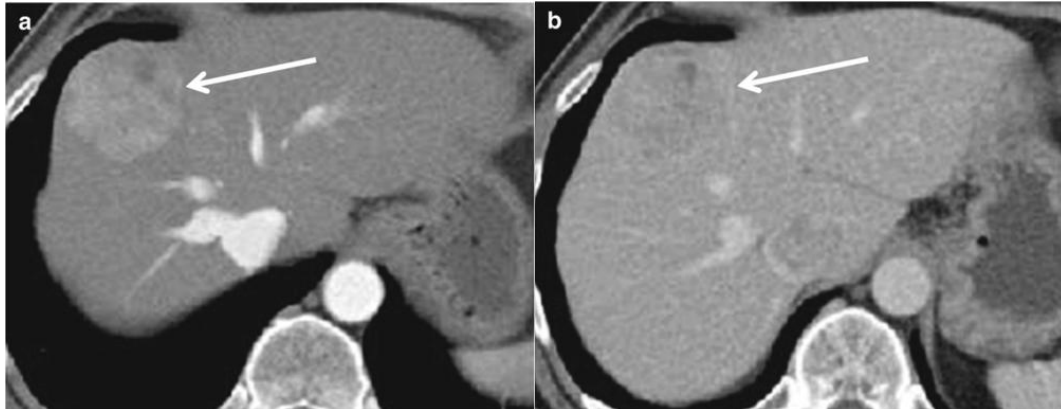
Computed Tomography (CT) scan

CT dengan kontras (CE-CT) adalah teknik yang berharga untuk diagnosis HCC. Seperti yang direkomendasikan oleh pedoman UNOS, CT multifase untuk diagnosis HCC harus mencakup empat fase: (1) fase non-kontras untuk mendeteksi struktur hiperdens (seperti perdarahan atau perubahan terkait terapi lokoregional); (2) fase arteri akhir, sesuai dengan puncak penyangatan tumor; (3) fase vena portal (60-70 detik pasca injeksi) sesuai dengan puncak penyangatan vena portal dan parenkim dalam hati dan paling memadai untuk evaluasi vena; dan (4) fase vena tertunda (180 detik pasca injeksi) yang meningkatkan deteksi kapsul tumor. Meskipun sensitivitas CT untuk HCC nodular ≥ 2 cm bisa mencapai 90%, sensitivitasnya turun secara signifikan untuk lesi dengan ukuran antara 1 cm dan 2 cm (40-44%) atau < 1 cm (10-33%). CT memiliki keunggulan dibandingkan MRI karena tersedia secara luas, cepat, dan kuat, serta gambar tidak memerlukan keahlian tingkat lanjut untuk diinterpretasikan. Kerugian utama CT adalah paparan radiasi, resolusi kontras yang lebih rendah dibandingkan MRI, dan sensitivitas yang lebih rendah untuk lesi kecil seperti yang ditunjukkan di atas. (Wald et al, 2013, Choi et al, 2014)

Gambaran diagnosis pencitraan HCC terutama didasarkan pada perbedaan vaskularisasi antara lesi dan latar belakang hati pada pencitraan dengan kontras dinamis, seperti dijelaskan di atas. Sekitar 75% suplai darah ke parenkim hati disuplai oleh vena porta, dan 25% disuplai dari arteri hepatis. Selama perkembangan patologi dari HCC awal hingga lanjut, aliran portal ke dalam tumor akan menurun, sedangkan proliferasi arteri yang tidak berpasangan dan kapilarisasi sinusoidal akan mengakibatkan peningkatan aliran arteri hepatis. Akibatnya, pada pencitraan fase arteri akhir, HCC akan tampak hiperdens dibandingkan dengan parenkim hati (*wash-in*). Karena penurunan suplai vena portal dan shunt arteriportal di dalam tumor, lesi akan menunjukkan adanya *washout* pada fase vena portal dan/atau vena tertunda. *Wash-in* merupakan karakteristik dari HCC yang sudah lanjut sedangkan HCC awal mungkin bersifat iso-/hipovaskular selama fase arteri. Tampilan *wash-in* sensitif terhadap perkembangan HCC namun tidak spesifik karena beberapa lesi jinak dan ganas dapat menunjukkan penyangatan arteri, seperti arteriportal shunt, hemangioma, hiperplasia nodular fokal, fibrosis fokal, kolangiokarsinoma, atau metastasis hipervaskular. (Choi et al, 2014; Vietti et al, 2019)

Wash-out adalah penurunan densitas tumor dibandingkan dengan parenkim hati di sekitarnya pada fase vena portal dan/atau vena tertunda. Penjelasan mengenai *washout* tidak sepenuhnya dipahami. Hal ini mungkin disebabkan oleh multifaktorial dan sebagian disebabkan oleh drainase vena dini, penurunan aliran darah vena portal, dan peningkatan progresif parenkim hati. Sedangkan untuk *wash-in*, *wash-out* sendiri tidak spesifik untuk HCC karena dapat dilihat pada sirosis hati pada DN, kolangiokarsinoma, dan kolangiokarsinoma HCC bifenotipik. Namun demikian, pada sirosis, lesi fokal hati >1 cm yang menunjukkan *wash-in* dan *washout* merupakan HCC (sensitivitas 100% pada lesi dengan ukuran ≥ 2 cm dan 90% pada lesi dengan ukuran antara 1 cm dan 2 cm). cm) menurut kriteria AASLD. HCC yang berkembang juga dapat menunjukkan adanya kapsul/pseudokapsul yang mengelilingi tumor. Hal ini lebih baik divisualisasikan selama fase vena portal atau vena akhir. Secara histologis, hal ini tidak selalu berkorelasi dengan adanya kapsul nyata, namun spesifik untuk HCC yang telah berkembang sehingga menjadikannya gambaran penting untuk diagnosis HCC. Pada pasien tanpa riwayat penyakit hati, diagnosis alternatif seperti adenoma hepatoseluler atau metastasis hipervaskular harus dipertimbangkan karena lesi ini

dapat memiliki gambaran pencitraan yang serupa. (Choi et al, 2014; Vietti et al, 2019)



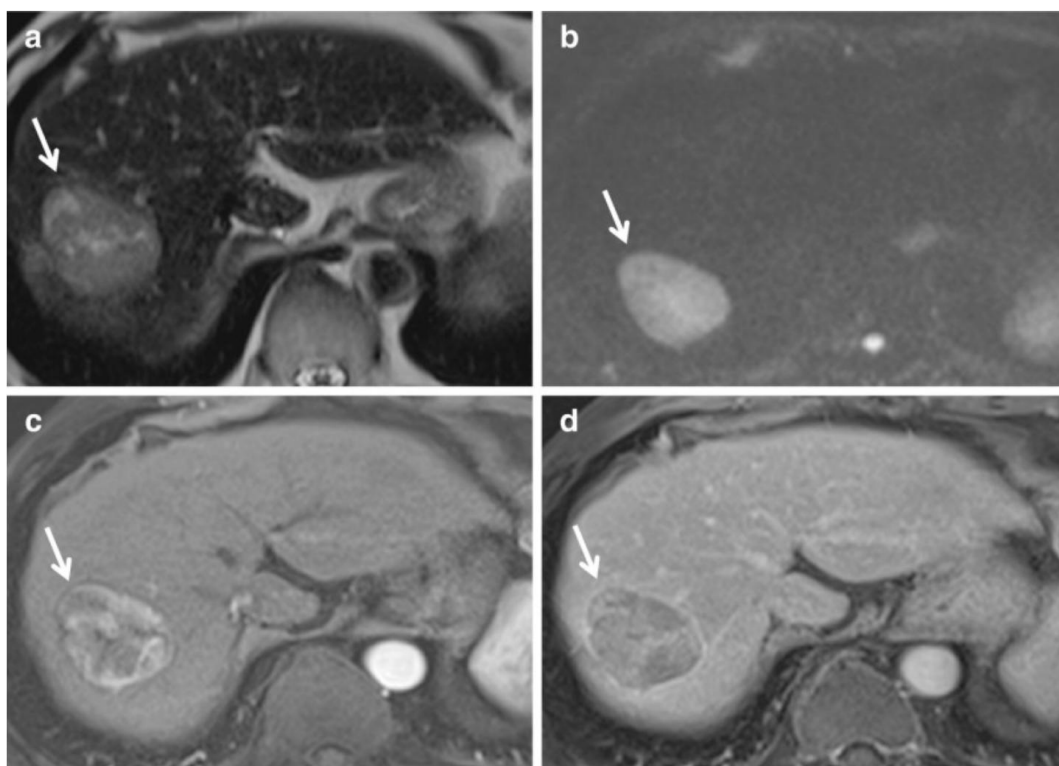
Gambar 6. Seorang pasien pria berusia 72 tahun dengan sirosis, virus hepatitis C kronis dan HCC. (a) CT dengan kontras aksial yang diperoleh selama fase arteri menunjukkan massa yang besar (4,5 cm) di segmen VIII dengan penyangatan arteri (wash-in, panah). (b) CT dengan kontras aksial selama fase vena portal menunjukkan *wash-out* dari lesi dengan penyangatan kapsul (panah) (Vietti et al, 2019)

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI hati dapat dilakukan dengan menggunakan dua agen kontras berbasis gadolinium (GBCA): media kontras ekstraseluler (ECCM), yang memiliki sifat yang sama dengan agen kontras iodinasi yang digunakan untuk CT, dan agen kontras khusus hati [gadobenate dimeglumine, MultiHance, dan asam gadoxetic (Gd-EOB-DTPA)]. Agen kontras khusus hepar pada awalnya dapat digunakan sebagai agen dinamis dan akhirnya menembus hepatosit (sebagian kecil 3-5% untuk gadobenate dimeglumine dan hingga 50% untuk asam gadoxetic) dan diekskresikan ke dalam sistem empedu. Meskipun penggunaan agen kontras khusus hepar untuk diagnosis HCC meningkat, ECCM tetap menjadi agen kontras referensi untuk tujuan ini. (Choi et al, 2014; Vietti et al, 2019)

Sama dengan CT, pemeriksaan MRI harus mencakup beberapa fase vaskular yang diperoleh pada fase pra-kontras, arteri (satu atau beberapa fase arteri), vena portal (60 detik pasca injeksi), dan fase vena tertunda (180 detik pasca injeksi) dengan tujuan yang sama seperti CT : untuk menunjukkan wash-in (selama fase arteri akhir) dan washout (selama fase vena portal dan/atau vena tertunda). Selain itu, T2- *Weighted Imaging* (WI), T1WI in-out phase, dan *Diffuse weighted imaging* (DWI) dilakukan untuk menilai fitur tambahan HCC. Sensitivitas MRI sangat baik untuk lesi dengan ukuran ≥ 2 cm dan 1-2 cm (100% dan 84%).

Namun, sensitivitasnya turun menjadi 29-43% untuk lesi dengan ukuran <1 cm. Pada tumor dengan ukuran antara 1 cm dan 2 cm, MRI terbukti lebih unggul dibandingkan CT (sensitivitas: 84% vs 47% untuk 1-2 cm). Dibandingkan dengan CT, MRI memberikan resolusi kontras yang lebih tinggi dan penilaian terhadap sejumlah besar sifat jaringan, yang berguna untuk deteksi dan karakterisasi lesi. Namun, MRI dibatasi oleh aksesibilitas, waktu perolehan yang lebih lama (30 menit untuk protokol MRI hepar standar), kebutuhan akan optimasi dan keahlian untuk menafsirkan secara akurat, dan sensitivitas terhadap gerakan. (Choi et al, 2014; Vietti et al, 2019)

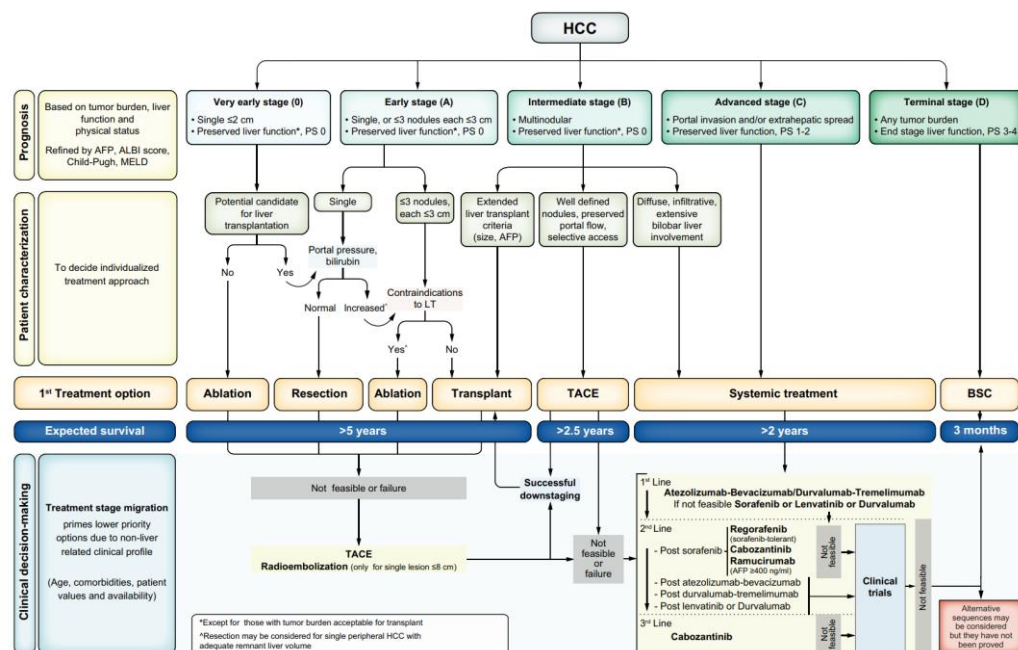


Gambar 7. Seorang pasien pria berusia 75 tahun dengan sirosis, virus hepatitis B kronis dan HCC. (a) Gambar aksial T2-WI menunjukkan lesi slight hiperintens (panah) di lobus hati kanan, dengan restriksi difusi pada DWI (hiperintensitas pada gambar nilai b tinggi b800, b, panah), penyangatan arteri yang heterogen (wash-in) selama fase arteri (c, panah) diperoleh dengan zat kontras gadolinium ekstraseluler (gadopentetate dimeglumine), dan wash-out selama fase vena akhir dengan penyangatan kapsul (d, panah) (Vietti et al, 2019)

2.2.8 Staging dan tatalaksana

Penentuan stadium HCC sangat penting untuk memandu strategi pengobatan. Di antara sistem penentuan stadium HCC yang berbeda, Barcelona clinic liver cancer criteria (BCLC) banyak digunakan karena kriteria tersebut

mengintegrasikan temuan pencitraan yang relevan dan faktor klinis seperti fungsi hati yang mendasari dan status fungsional pasien ke dalam algoritma terapeutik untuk setiap stadium tumor, yang menghubungkan stadium tumor. dengan strategi manajemen mulai dari niat kuratif hingga perawatan suportif. Penentuan stadium tumor – terutama berdasarkan ukuran dan jumlah lesi serta adanya invasi makrovaskular – didasarkan pada gambaran radiologis yang diperoleh dari CT atau MRI. (Reig et al, 2022)



Gambar 8. Staging BCLC dan strategi penanganan. (reig et al, 2022)

Stage 0 (very early), didefinisikan sebagai single tumor dengan ukuran <2cm, dengan fungsi hati yang baik (kelas Child Pugh A), pasien HCC stadium sangat awal merupakan kandidat yang tepat untuk reseksi atau ablasi lokal. Stage A (Early HCC), didefinisikan sebagai tumor tunggal (single) dengan ukuran >2cm atau 3 nodul dengan ukuran <3cm, ECOG 0, Child Pugh Kelas A atau B; pasien HCC stadium awal mendapatkan terapi radikal (reseksi, transplantasi hati, atau pengobatan perkutan). Stage B (Intermediate HCC), didefinisikan sebagai tumor yang multinodul, asimtomatik, fungsi hati baik, tanpa invasi vaskuler; pasien dengan stadium intermediate dapat dilakukan terapi kemoembolisasi (TACE). Stage C (Advanced HCC) didefinisikan sebagai HCC dengan disertai gejala karena tumor (simptomatik tumor) dengan ECOG 1-, invasi makrovaskuler, atau

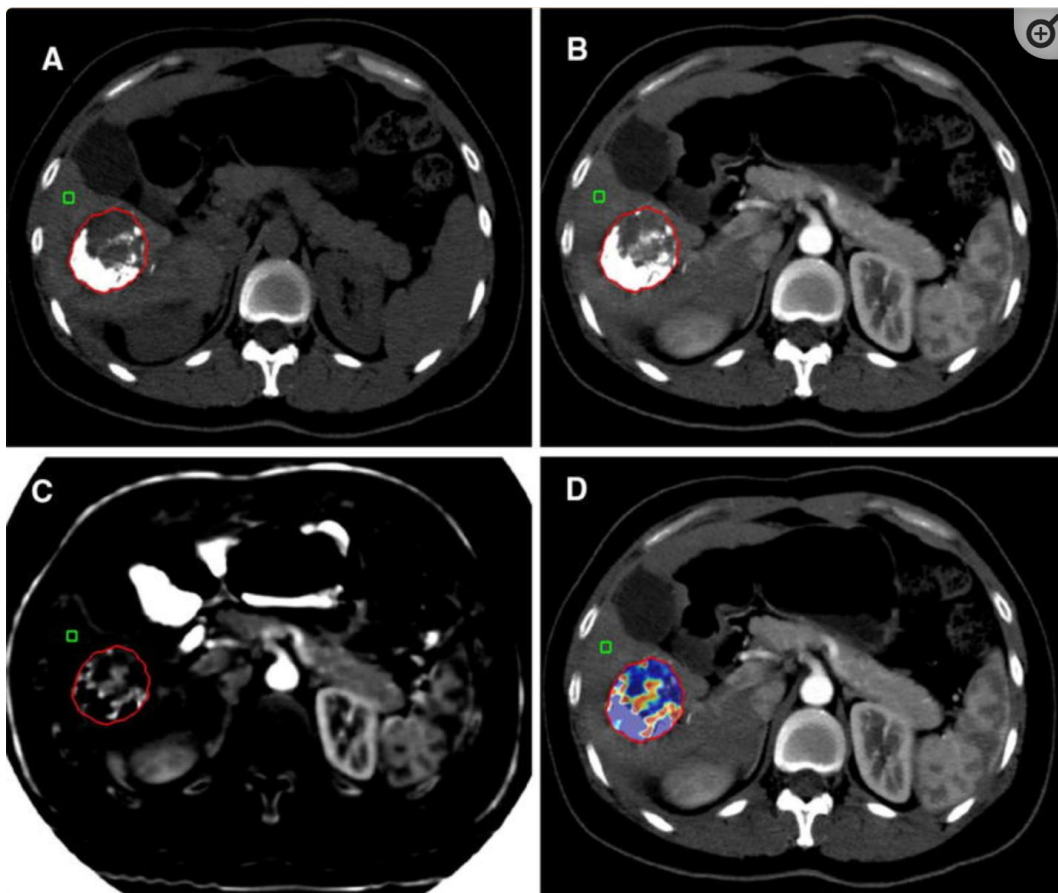
metastase ekstra hepatic; pasien dengan stadium lanjut kemungkinan mendapatkan obat sistemik. Sedangkan pada stage D (End stage) didefinisikan sebagai tumor HCC pada pasien dengan status penampilan yang buruk; (ECOG 3-4), pasien dengan stadium akhir akan menerima pengobatan simptomatik. (Reig et al, 2022)

2.3 QUANTITATIVE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (qEASL)

Panduan penilaian respons terapi yang umum digunakan pada kasus HCC mencakup Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), RECIST yang dimodifikasi (mRECIST) dan European Association for the Study of the Liver (EASL). RECIST hanya mempertimbangkan pengecilan tumor sehingga tidak mengevaluasi nekrosis tumor yang diakibatkan oleh TACI. Kriteria mRECIST dan EASL kemudian diusulkan untuk mengatasi keterbatasan RECIST dengan mengukur penyngatan tumor, sebagai marker untuk tumor yang viable. Namun, RECIST, mRECIST dan Kriteria EASL adalah teknik evaluasi tumor 1 dimensi (D) dan 2D sehingga mungkin tidak dapat mengevaluasi secara efektif nekrosis tumor yang disebabkan oleh TACI. Kriteria baru yang diusulkan EASL kuantitatif (qEASL), mempertimbangkan nilai volumetrik 3-D untuk meningkatkan penyngatan tumor. Penilaian respon tumor kuantitatif ini menunjukkan akurasi radiologi-patologis yang tinggi dengan korelasi qEASL yang tinggi pada gambar resonansi magnetik (MR) pasca intervensi dengan nekrosis HCC yang diinduksi TACE pada histopatologi. Selain itu, qEASL memperkirakan kelangsungan hidup lebih baik dibandingkan kriteria RECIST, mRECIST dan EASL pada pasien HCC. (Zhao et al, 2018).

Untuk pengukuran 3-D, qEASL dilakukan menggunakan prototipe perangkat lunak 3-D semi-otomatis (Medisys; Philips Research, Suresnes, Prancis). Secara singkat, segmentasi tumor semi-otomatis 3-D dilakukan oleh ahli radiologi pada gambar CT dengan kontras fase arteri sebelum dan sesudah TACE. Selain itu, perangkat lunak ini telah digunakan di berbagai modalitas pencitraan (MR, cone-beam CT, dan multidetector CT). Dari segmentasi tumor dapat diperoleh keseluruhan volume tumor dan porsi volume tumor yang menyngat (cm³). Untuk mengukur volume tumor yang menyngat, CT scan yang diperoleh sesaat sebelum pemberian media kontras (yaitu CT scan non kontras) didaftarkan ke CT scan fase arteri dan kemudian disubstraksi untuk menghilangkan atenuasi

latar. Substraksi ini merupakan fitur utama karena mengurangi atenuasi latar dari pengendapan Lipiodol yang akan mengaburkan penyangatan tumor yang sebenarnya dari injeksi media kontras. Masker segmentasi tumor 3-D kemudian dialihkan ke CT scan yang telah disubstraksi ini. Volume tumor yang menyangat diperoleh sebagai berikut: wilayah yang diinginkan yang dibentuk sebesar 1 cm³ ditempatkan pada parenkim hati yang tampak normal sebagai referensi normal untuk menghitung penyangatan relatif dalam tumor. Kategori respon tumor terdiri dari respon komplit (CR), respon parsial (PR), penyakit stabil (SD) dan penyakit progresif (PD). Selain itu, respons objektif mengacu pada total dari CR dan PR, sedangkan non-respons mengacu pada total dari SD dan PD. Semua evaluasi didasarkan pada jumlah lesi target. Pada qEASL, dikatakan respon komplit apabila tumor benar-benar hilang, respons parsial apabila terdapat pengurangan $\geq 65\%$ dari volume tumor yang menyangat setelah terapi, penyakit stabil apabila tidak ada respons parsial maupun progresif, dan penyakit progresif apabila terdapat peningkatan $\geq 73\%$ dari volume tumor yang menyangat setelah terapi. (Lin et al, 2012; Zhao et al, 2018)



Gambar 9. CT scan yang diperoleh pada pasien HCC setelah pengobatan cTACE: Gambar sebelum kontras; B gambar setelah pemberian kontras ; C gambar yang sebelumnya disubstraksi untuk menghilangkan sinyal latar belakang termasuk deposisi Lipiodol; Peta warna D qEASL dilapiskan pada gambar yang disubstraksi, yang menunjukkan area peningkatan tumor (Zhao et al, 2018)

2.4 TRANSARTERIAL CHEMOINFUSION (TACI)

TACI atau chemo-lipiodolization adalah suatu teknik memberikan zat kemoterapi yang dicampur dengan lipiodol secara intra-arterial tanpa dilanjutkan dengan embolisasi. Pada kasus tumor hati primer maupun sekunder, arteri hepatis menjadi pasokan darah utama yang membantu pertumbuhan tumor. Oleh karena itu, TACI yang menghantarkan agen kemoterapi secara selektif pada parenkim hati melalui tindakan kateterisasi dapat menyerang tumor secara langsung. Jaringan hati sehat di sekitarnya umumnya terlindungi dari efek TACI karena suplai pembuluh darahnya terutama berasal dari vena porta. Tujuan TACI adalah untuk memaksimalkan konsentrasi obat di hati dan target tumor, pada saat yang sama, untuk meminimalkan toksisitas sistemik. Umumnya pemilihan obat kemoterapi yang digunakan untuk TACI bergantung pada sifat farmakokinetik yaitu *first-pass* ekstraksi yang besar sehingga persentase obat yang diekstraksi jaringan hati tinggi dengan waktu paruh plasma yang pendek untuk mencegah akumulasi sistemik. Fluorouracil (5-FU), doxorubicin, dan cisplatin semuanya menunjukkan aktivitas melawan HCC dan dapat diberikan dengan aman melalui infus intra-arteri. (Rossi et al, 2010; Laface et al, 2021)

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. (Nishikawa et al, 2014).

Adriamycin, cisplatin, dan floxuridine (5-fluoro-2'-deoxyuridine, FUDR) telah banyak digunakan untuk TACI pada HCC dan kanker lainnya. Dalam studi fase III di Jepang, terapi dengan FUDR menghasilkan respons yang baik, namun kerugiannya termasuk waktu infus yang lama dan perlunya sistem kateter port arteri permanen di arteri femoralis yang dapat mengganggu pasien dalam aktivitas sehari-hari. Beberapa penelitian juga menggabungkan pemberian interferon- α

sistemik dengan pengobatan 5-fluorouracil. Dalam beberapa penelitian di Asia, agen kemoterapi seperti 5-FU dan cisplatin yang dimasukkan ke dalam arteri hepatic melalui sistem port implan menunjukkan efek antikanker yang baik dan tingkat respons yang lebih baik. (Cantore et al, 2005; Lewandowski et al, 2011)

Doxorubicin dan cisplatin dapat diberikan melalui jalur transarterial dengan waktu infus yang lebih singkat dibandingkan dengan infus cisplatin dosis rendah dan 5-FU yang memerlukan pengobatan dan rawat inap yang relatif lama, serta implantasi port injeksi permanen di lokasi femoralis. Ming-chun et al memaparkan pasien yang mendapatkan doxorubicin dan cisplatin menunjukkan respons secara keseluruhan sebesar 22%. Pada pasien yang mendapat minimal 2 siklus, respons meningkat menjadi 36.7% dan angka control penyakit 70%. Angka harapan hidup meningkat pada pasien yang mendapatkan 1 siklus dan beberapa siklus, yaitu 1.3 bulan dan 5.8 bulan. Toksisitas yang paling umum adalah alopecia. Empat pasien mengalami leukopenia tingkat 3 atau 4. Memburuknya fungsi hati, mual, dan muntah merupakan efek samping yang jarang terjadi. (Ma et al, 2014)

TACI tidak termasuk dalam pedoman European Society of Medical Oncology dan hanya termasuk dalam pedoman National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dalam konteks uji klinis. Namun, penggunaan TACI masih merupakan praktik umum dalam pengobatan kanker hati stadium lanjut di Asia. Penggunaan kombinasi doxorubicin dan cisplatin terbukti dapat meningkatkan harapan hidup pada pasien dengan HCC namun efikasi masing-masing obat belum banyak diteliti. (Ma et al, 2014)