



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1355/2022
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA KARSINOMA SEL HATI PADA DEWASA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk pedoman nasional pelayanan kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional, perlu mengesahkan pedoman nasional pelayanan kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 47 Tahun 2016 tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 229, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5942);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);

Memperhatikan : Surat Pengurus Besar Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia Nomor 2761/PB PAPDI/U/VIII/2021, tanggal 20 Agustus 2021, hal Persetujuan PNPk Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa.

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KARSINOMA SEL HATI PADA DEWASA.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa.

- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa yang selanjutnya disebut PNPK Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa dengan melibatkan organisasi profesi.

KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 25 Agustus 2022

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1355/2022
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA
KARSINOMA SEL HATI PADA DEWASA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA KARSINOMA SEL HATI PADA DEWASA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Karsinoma Sel Hati (KSH) saat ini menempati urutan keempat sebagai penyebab kematian tersering akibat kanker di seluruh dunia dan merupakan kanker keenam tersering di dunia. Insidensi KSH pada laki-laki di Asia Tenggara menempati urutan kedua tertinggi di dunia setelah Asia Timur dengan angka *age-standardised rate* sebesar 22,2 per 100.000 penduduk. Di Indonesia, KSH 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 KSH yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2013-2014, disebabkan oleh hepatitis B kronik. Data terakhir yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi hepatitis B di Indonesia sebesar 7,5% sehingga diperkirakan 17,5 juta jiwa penduduk Indonesia menderita hepatitis B. Dari jumlah tersebut, diperkirakan 20–30% (3,5 – 5,2 juta jiwa) akan mengalami perkembangan penyakit menjadi sirosis dan atau kanker hati.

Selain jumlah kasus yang tinggi, kesintasan pasien KSH di Asia Tenggara masih sangat rendah karena pasien baru datang berobat ketika

kanker mencapai stadium lanjut. Data mengenai jumlah dan kesintasan pasien KSH di Indonesia saat ini masih terbatas. Data gabungan dari Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta dan Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta pada tahun 2015–2020 mendapatkan 1006 pasien baru yang terdiagnosis KSH sepanjang periode tersebut (data belum dipublikasi). Data dari Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa kesintasan satu tahun pasien KSH yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada periode 2013-2014 masih sangat rendah, yaitu 29,4% dengan median kesintasan sebesar 138 hari. Angka ini tidak berbeda signifikan dengan data tahun 1998-1999. Penyebabnya adalah meskipun Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta telah dilengkapi dengan berbagai modalitas terapi yang canggih untuk KSH, pasien yang datang berobat sebagian besar adalah stadium lanjut. Pada stadium lanjut, kesintasan pasien KSH amat rendah dan pemberian terapi tidak lagi memberikan manfaat berupa perbaikan kesintasan.

Manajemen KSH idealnya membutuhkan keterlibatan berbagai disiplin ilmu, seperti hepatologi, bedah digestif, radiologi intervensi, radiologi diagnostik, onkologi radiasi, dan patologi anatomi, yang tergabung dalam sebuah tim. Akan tetapi, karena keterbatasan sumber daya manusia, biaya, dan infrastruktur, penatalaksanaan KSH yang ideal dan seragam di seluruh Indonesia belum dapat dilakukan. Sebagian pusat kesehatan saat ini menggunakan pedoman tata laksana KSH yang dikeluarkan oleh asosiasi perhimpunan peneliti hati Asia Pasifik, Eropa, Amerika, Jepang, Korea Selatan, dan lain-lain. Akan tetapi, setiap pedoman tata laksana tersebut memiliki perbedaan sesuai dengan karakteristik penderita KSH dan kondisi layanan kesehatan di negara atau kawasan masing-masing. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu pedoman nasional pelayanan kedokteran untuk KSH yang berdasarkan dengan bukti-bukti ilmiah terbaru, namun tetap sesuai dengan kondisi Indonesia sehingga dapat digunakan secara seragam di seluruh Indonesia.

B. Permasalahan

1. Karsinoma Sel Hati (KSH) menempati urutan keempat sebagai kanker tersering pada laki-laki di Indonesia.

2. Hepatitis B kronik merupakan penyebab KSH tersering di Indonesia dengan prevalensi sebesar 7,5%. Dari jumlah tersebut, diperkirakan 20–30% berkembang menjadi sirosis hati dan atau KSH.
3. Sebagian besar penderita KSH baru terdiagnosis pada stadium lanjut dan memiliki prognosis buruk.
4. Tata laksana KSH membutuhkan keterlibatan berbagai disiplin ilmu, namun belum ada pedoman nasional pelayanan kedokteran mengenai KSH di Indonesia.

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Meningkatkan pelayanan kesehatan dalam bidang karsinoma sel hati sehingga dapat meningkatkan angka kesintasan hidup dan kesintasan bebas penyakit, serta kualitas hidup penderita karsinoma sel hati di Indonesia.

2. Tujuan Khusus

- a. Mendukung usaha menurunkan insidensi dan morbiditas karsinoma sel hati pada populasi risiko tinggi dan populasi umum.
- b. Mendukung usaha meningkatkan diagnosis dini pada populasi risiko tinggi, melalui program surveilans karsinoma sel hati.
- c. Membantu dokter dan penyedia layanan kesehatan untuk memberikan pelayanan berbasis bukti dalam mengelola kasus karsinoma sel hati.
- d. Membantu pembuat kebijakan kesehatan di Indonesia dalam membuat kebijakan yang berhubungan dengan karsinoma sel hati, dengan berdasarkan pada bukti-bukti ilmiah.
- e. Menjadi dasar penyusunan Pedoman Praktik Klinis (PPK) berdasarkan peraturan lokal, kapasitas tim, dan infrastruktur setiap rumah sakit.
- f. Meningkatkan usaha rujukan, pencatatan, dan pelaporan kasus KSH yang konsisten.

D. Sasaran

1. Seluruh tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan karsinoma sel hati.

2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran dan Telaah Kritis Kepustakaan

Naskah Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa berasal dari naskah Konsensus Nasional Penatalaksanaan Karsinoma Sel Hati. Naskah awal disusun berdasarkan literatur terbaru dan dengan memegang prinsip kedokteran berbasis bukti (*evidence-based medicine*). Adapun salah satu tujuan khusus penyusunan konsensus adalah menjadi dasar penyusunan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) KSH di Indonesia sehingga tata cara penyusunan diusahakan sama dengan tata cara penyusunan PNPK.

B. Peringkat Bukti

Peringkat bukti ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *National Cancer Institute: PDQ® Levels of Evidence for Adult and Paediatric Cancer Treatment Studies*, sebagai berikut.

Kekuatan bukti berdasarkan desain penelitian:

Peringkat 1 : Studi klinis acak terkontrol atau meta-analisis dari studi acak

(i) Tersamar ganda

(ii) Tidak tersamar

Peringkat 2 : Studi klinis terkontrol, non-randomisasi

Peringkat 3 : Seri kasus

(i) Berbasis populasi, konsekutif

(ii) Konsekutif (tidak berbasis populasi)

(iii) Tidak konsekutif

Studi klinis acak tersamar ganda merupakan baku emas desain penelitian dan meta-analisis dari studi klinis acak memiliki peringkat bukti yang sama dengan studi klinis acak. Yang dimaksud dengan studi klinis terkontrol, non-randomisasi adalah alokasi terapi dilakukan berdasarkan tanggal lahir, nomor rekam medik (studi *quasi randomized*) atau analisis subset dari studi acak. Semua studi prospektif atau retrospektif termasuk dalam peringkat bukti 3.

Adapun, kekuatan bukti berdasarkan luaran akhir (*endpoints*) adalah:

- A : Mortalitas keseluruhan atau ketahanan hidup keseluruhan sejak waktu tertentu
- B : Mortalitas akibat penyebab tertentu atau mortalitas akibat penyebab tertentu sejak waktu tertentu
- C : Kualitas hidup yang dinilai secara hati-hati
- D : Indirect *surrogates* (luaran tidak langsung)
 - (i) *Event-free survival*
 - (ii) *Disease-free survival*
 - (iii) *Progression-free survival*
 - (iv) *Tumor response rate*

Luaran tidak langsung dapat bersifat subyektif terhadap interpretasi peneliti. Luaran tidak langsung dapat diinterpretasikan menjadi hal yang menguntungkan untuk pasien, seperti kesintasan atau kualitas hidup.

C. Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang digunakan dalam konsensus ini menggunakan sistem *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). Derajat rekomendasi dibagi menjadi lemah atau kuat berdasarkan kualitas bukti-bukti yang mendukung dan keseimbangan antara akibat yang diinginkan maupun tidak diinginkan dari suatu langkah manajemen KSH. Derajat rekomendasi berdasarkan sistem GRADE dapat dilihat pada tabel 1.

Terdapat empat determinan untuk rekomendasi kuat, yaitu keseimbangan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, kualitas bukti, nilai dan preferensi, dan biaya (alokasi sumber dana). Semakin besar perbedaan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat diberikan. Semakin tinggi kualitas bukti, semakin mungkin rekomendasi kuat diberikan. Semakin bervariasi nilai-nilai yang berlaku di masyarakat, semakin lemah rekomendasi yang diberikan. Semakin tinggi biaya intervensi, semakin lemah rekomendasi yang diberikan.

Tabel 1. Derajat kualitas bukti dan rekomendasi yang diadaptasi dari sistem GRADE

Derajat Kualitas Bukti	Keterangan	Simbol
Baik	Penelitian lebih lanjut hampir tidak mungkin mengubah keyakinan terhadap perkiraan efek yang diberikan	A
Menengah	Penelitian lebih lanjut masih mungkin memberikan perubahan penting pada keyakinan terhadap perkiraan efek dan dapat mengubah perkiraan tersebut.	B
Rendah	Penelitian lebih lanjut sangat mungkin memberikan perubahan penting pada keyakinan terhadap perkiraan efek dan dapat mengubah perkiraan tersebut.	C
Sangat rendah	Perkiraan terhadap efek tidak dapat ditentukan.	D
Derajat rekomendasi	Keterangan	Simbol
Rekomendasi kuat	Efek yang diinginkan dari suatu intervensi jelas melebihi efek yang tidak diinginkan	1
Rekomendasi lemah	Ketika efek yang diinginkan tidak meyakinkan karena kualitas bukti yang rendah atau efek yang diinginkan dan tidak diinginkan seimbang	2

Poin rekomendasi hanyalah sebagian kecil dari konsensus ini sehingga sangat penting bagi pembaca untuk membaca keseluruhan narasi yang ada di dalam konsensus ini untuk dapat memahami pemberian terapi sistemik pada KSH.

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Epidemiologi

Karsinoma Sel Hati (KSH) merupakan penyebab kedua tersering kematian akibat kanker di seluruh dunia dan merupakan kanker kelima tersering pada laki-laki dan kesembilan tersering pada wanita. KSH lebih banyak menyerang pria dibandingkan wanita dengan rasio bervariasi antara 2:1 sampai 4:1, dengan rasio yang lebih besar terdapat pada daerah dengan prevalensi faktor risiko KSH yang tinggi. Setiap tahun diperkirakan terdapat 782.000 kasus baru KSH terjadi di dunia dan sebanyak 83% terjadi di negara berkembang. Angka yang sebenarnya diperkirakan jauh lebih besar karena banyak penderita KSH yang tidak terdiagnosis atau tidak dilaporkan dengan baik di negara berkembang. Pada tahun 2008, diperkirakan terdapat 50.900 kasus KSH baru pada pria di Asia Tenggara dengan insidensi sebesar 21,4 kasus per 100.000 penduduk. Angka ini meningkat menjadi 22,2 kasus per 100.000 penduduk dan merupakan yang kedua tertinggi di dunia setelah Asia Timur.

Belum ada data pasti mengenai insidensi KSH di Indonesia, namun diperkirakan insidensi KSH di Indonesia tinggi karena Indonesia merupakan negara dengan prevalensi hepatitis B kronik yang tinggi. Data dari Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa sebanyak 67% kasus KSH yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2013-2014, disebabkan oleh hepatitis B kronik. Data terakhir yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi hepatitis B di Indonesia sebesar 7,5% sehingga diperkirakan 17,5 juta jiwa penduduk Indonesia menderita hepatitis B. Dari jumlah tersebut, diperkirakan 20–30% (3,5–5,2 juta jiwa) akan mengalami perkembangan penyakit menjadi sirosis dan atau kanker hati.

KSH menyebabkan hampir 746.000 kematian pada tahun 2012. Prognosis KSH juga sangat buruk dan terlihat dari tingginya rasio mortalitas dibandingkan dengan insidensi, yaitu sebesar 0.95. Median kesintasan penderita KSH di Indonesia secara keseluruhan pada tahun 1998-1999 sebesar 138 hari dan pada tahun 2013-2014 sebesar 146 hari. Dengan kata lain, harapan hidup keseluruhan penderita KSH di Indonesia

hanya mencapai lebih kurang tiga bulan. Harapan hidup yang singkat disebabkan karena sebagian besar penderita KSH di Indonesia baru terdiagnosis pada stadium lanjut dan sudah tidak memungkinkan untuk diberikan terapi yang sifatnya kuratif.

B. Etiologi dan Faktor Risiko

Karsinoma Sel Hati (KSH) merupakan suatu penyakit yang kompleks dengan berbagai kemungkinan etiologi dan berhubungan dengan berbagai faktor risiko. Lebih kurang 70–90% pasien KSH memiliki faktor risiko berupa penyakit hati kronik dan sirosis hati, dengan faktor risiko terbanyak adalah virus hepatitis B, virus hepatitis C, penyakit hati alkoholik, dan *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH).

1. Sirosis Hati

Sirosis hati merupakan faktor risiko utama terjadinya KSH. Risiko kumulatif terjadinya KSH dalam waktu lima tahun pada pasien sirosis bervariasi antara 5%–30% tergantung pada penyebab sirosis, daerah geografik, dan stadium sirosis. Risiko tertinggi terdapat pada sirosis hati yang disebabkan oleh infeksi hepatitis C dan sirosis dekompensata. Di daerah endemik hepatitis B, risiko lima tahun untuk mengalami KSH pada penderita sirosis hati akibat VHB adalah sebesar 15%, sedangkan di daerah bukan endemik hepatitis B, risiko ini sebesar 10%. Tanpa melihat etiologi sirosis, beberapa faktor yang merupakan prediktor KSH pada sirosis adalah usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, derajat keparahan sirosis hati, dan aktivitas penyakit hati yang masih berlangsung.

2. Hepatitis B

Sebanyak 5% dari seluruh penduduk dunia (kurang lebih 350 juta orang) saat ini terinfeksi virus hepatitis B, sebanyak 75% di antaranya adalah penduduk Asia dan sebagian kecil adalah penduduk negara barat. Besarnya prevalensi hepatitis B di suatu daerah memiliki korelasi yang kuat dengan insidens KSH dan mortalitas di daerah tersebut.

Infeksi hepatitis B merupakan penyebab pada 50–55% kasus KSH pada dewasa dan semua kasus KSH pada anak-anak. Sebagian besar kasus terjadi pada pasien sirosis, namun sekitar 30–50% kasus terjadi pada pasien non-sirosis. Sebuah studi kohort prospektif menunjukkan

bahwa penderita hepatitis B kronik memiliki risiko 5–100 kali lipat lebih tinggi untuk menderita KSH dibandingkan populasi normal.

Sebagian besar penderita hepatitis B kronik yang menderita KSH memiliki sirosis akibat nekroinflamasi kronik. Virus hepatitis B juga dapat menyebabkan KSH tanpa adanya sirosis, meskipun sebagian besar kasus (70–90%) terjadi pada pasien yang sudah memiliki sirosis. Faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko KSH pada penderita hepatitis B kronik adalah faktor demografik (jenis kelamin laki-laki, usia lanjut, keturunan Asia atau Afrika, riwayat keluarga menderita KSH), viral (replikasi Virus Hepatitis B (VHB) yang lebih tinggi, genotipe VHB, durasi infeksi yang lebih lama, ko-infeksi dengan Virus Hepatitis C (VHC), HIV, dan VHD), klinis (sirosis hati), dan lingkungan (paparan terhadap aflatoksin, asupan alkohol dalam jumlah banyak, atau rokok).

3. Hepatitis C

Infeksi hepatitis C adalah faktor risiko KSH yang paling penting di Eropa Barat, Jepang, dan Amerika Utara. Sebanyak 50-70% pasien KSH di daerah tersebut memiliki antibodi anti-VHC yang positif. Infeksi hepatitis C membutuhkan waktu 10-13 tahun untuk menyebabkan hepatitis kronik, sedangkan untuk menjadi sirosis membutuhkan waktu 20 tahun, dan untuk menjadi KSH membutuhkan waktu 28-29 tahun. Risiko tahunan untuk menderita KSH pada pasien yang terinfeksi hepatitis C tergantung pada derajat keparahan penyakit hati. Proses inflamasi dan regenerasi hepatosit yang berlangsung terus menerus pada hepatitis kronik dan progresifitas ke arah sirosis dapat memicu kerusakan kromosom dan menginisiasi karsinogenesis.

4. Alkohol

Pada daerah dengan prevalensi infeksi VHB dan VHC yang rendah, alkohol merupakan faktor risiko KSH yang penting. Alkohol dapat menyebabkan hepatokarsinogenesis melalui tiga cara, yaitu melalui sirosis alkoholik, melalui peran alkohol sebagai karsinogen, dan melalui sinergisme dengan faktor risiko lain yang dapat menyebabkan KSH. Pada daerah dengan prevalensi infeksi VHB dan VHC yang tinggi, alkohol dapat menyebabkan eksaserbasi kerusakan hati dan menyebabkan pembentukan tumor. Konsumsi etanol kronik dan berlebihan berhubungan dengan peningkatan risiko KSH sebanyak dua kali lipat. Risiko ini meningkat sesuai dengan jumlah etanol yang

dikonsumsi dan risiko ini dikatakan tetap bertahan sampai beberapa tahun setelah menghentikan konsumsi alkohol.

5. Obesitas dan Perlemakan Hati

Berbagai literatur menunjukkan bahwa obesitas berhubungan dengan insidens KSH dan mortalitas. Penelitian dari Calle, dkk pada 900.000 orang dewasa di Amerika mendapatkan bahwa orang dewasa dengan IMT minimal 35 memiliki risiko relatif yang lebih tinggi untuk mengalami kanker hati, dengan RR sebesar 4,52 (95% IK: 2,94–6,94) untuk pria dan 1,68 (95% IK: 0,93–3,05) untuk wanita. Meta-analisis dari sepuluh studi kohort juga menunjukkan bahwa dibandingkan dengan berat badan normal, orang dengan berat badan lebih memiliki risiko relatif sebesar 1,17 (95% IK: 1,02–1,34) untuk menderita KSH. Adapun orang dengan obesitas memiliki risiko relatif sebesar 1,89 (95% KI: 1,51–2,36) untuk menderita KSH dibandingkan dengan berat badan normal.

Obesitas dapat menyebabkan KSH melalui perlemakan hati non-alkoholik, *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), sirosis, lalu kanker hati. Obesitas juga dapat menyebabkan KSH pada tikus melalui produksi sitokin IL-6 dan TNF yang meningkat, yang menyebabkan inflamasi hati dan aktivasi faktor transkripsi onkogenik (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) STAT3.

6. Aflatoksin

Aflatoksin, suatu mikotoksin yang diproduksi oleh *Aspergillus parasiticus* dan *Aspergillus flavus*, merupakan kontaminan yang sering ditemukan pada makanan yang dikonsumsi sehari-hari, seperti beras, jagung, tepung, berbagai jenis kacang, dan lada hitam. Aflatoksin dapat mengkontaminasi makanan pada saat proses pembuatan, penyimpanan, maupun distribusi, ketika kondisi lingkungan memungkinkan untuk pertumbuhan jamur. Kontaminasi toksin ini umumnya terjadi di daerah tropis dan sub-tropis yang memiliki suhu dan kelembapan yang tinggi, seperti daerah Afrika sub-Sahara, Asia Timur, dan sebagian Amerika Selatan.

Setelah dikonsumsi, aflatoksin akan dimetabolisme oleh sitokrom p450 menjadi molekul elektrofilik yang bersifat mutagenik dan karsinogenik. Empat jenis aflatoksin yang utama adalah Aflatoksin B1 (AFB1), B2, G1, dan G2. Di antara keempatnya, AFB1 merupakan aflatoksin yang paling sering ditemukan pada makanan yang

terkontaminasi dan memiliki potensi hepatokarsinogen yang paling tinggi. Paparan terhadap aflatoksin berhubungan dengan peningkatan risiko KSH sebesar enam kali lipat. Apabila paparan aflatoksin disertai dengan infeksi hepatitis B kronik, maka risiko KSH akan meningkat sebesar 73 kali lipat.

7. Diabetes Melitus

Hubungan antara Diabetes Melitus (DM) dan KSH pertama kali dipublikasi pada tahun 1991. Dua buah telaah sistematis yang menilai hubungan antara DM dan KSH mendapatkan adanya peningkatan risiko KSH sebesar 2,2 sampai 2,5 kali lipat pada penderita DM. Peningkatan risiko ini tetap signifikan setelah disesuaikan dengan penggunaan alkohol maupun infeksi hepatitis viral. Akan tetapi, bagaimana patogenesis DM dalam menyebabkan KSH, serta hubungan KSH dengan durasi dan terapi diabetes, masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Di samping itu, perlu diteliti juga apakah faktor perancu berupa perlemakan hati dan obesitas turut mempengaruhi hubungan antara DM dan KSH.

C. Pencegahan Karsinoma Sel Hati

Pencegahan primer adalah mencegah suatu agen untuk memulai suatu proses karsinogenik. Pencegahan primer Karsinoma Sel Hati (KSH) terbaik yang saat ini dapat dilakukan adalah dengan melakukan vaksinasi hepatitis B secara universal. Prevalensi HBsAg positif di Indonesia pada tahun 2007 mencapai 9,4% sehingga Indonesia termasuk dalam negara dengan endemisitas hepatitis B yang tinggi. Pada daerah dengan endemisitas tinggi, penularan Virus Hepatitis B (VHB) paling sering terjadi secara vertikal dari ibu ke anak pada saat lahir atau secara horizontal pada masa kanak-kanak awal. Oleh karena itu, vaksinasi hepatitis B direkomendasikan untuk semua bayi yang baru dilahirkan dan kelompok risiko tinggi menurut *World Health Organization* (WHO).

Pada bayi yang baru dilahirkan, dosis pertama vaksin hepatitis B harus diberikan sesegera mungkin (<24 jam) setelah lahir. Dosis ini diikuti dengan dua atau tiga dosis selanjutnya dengan interval paling sedikit empat minggu. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) pada tahun 2014 merekomendasikan agar vaksin hepatitis B diberikan dalam waktu 12 jam setelah lahir lalu dilanjutkan pada bulan ke-1 dan bulan ke-6. Apabila bayi lahir dari ibu dengan HBsAg positif, bayi diberikan vaksin hepatitis B dan

imunoglobulin hepatitis B (HBIg) pada ekstremitas yang berbeda. Vaksinasi juga direkomendasikan untuk remaja dan dewasa yang memiliki faktor risiko untuk terkena infeksi hepatitis B, yaitu pekerja di bidang kesehatan, individu yang sering mendapatkan produk darah, pasien dialisis, penerima organ transplant, penghuni lembaga pemasyarakatan, orang yang tinggal serumah atau pasangan seksual penderita hepatitis B, pengguna narkoba suntik, *men who have sex with men*, dan orang-orang dengan pasangan seksual multipel.

Vaksinasi untuk hepatitis C hingga saat ini belum tersedia. Akan tetapi, terdapat pencegahan primer lain yang dapat dilakukan terhadap Virus Hepatitis B (VHB) maupun Virus Hepatitis C (VHC). Pencegahan primer tersebut adalah melakukan metode penyuntikan secara aman dengan menggunakan jarum dan spuit untuk satu kali pakai, melakukan skrining VHC dan VHB pada darah yang berasal dari donor, serta mencegah paparan aflatoksin B1 dengan melakukan penyimpanan dan pengolahan bahan makanan dengan baik.

Terapi Antiviral sebagai Pencegahan Karsinoma Sel Hati

Antivirus dianjurkan untuk diberikan kepada penderita hepatitis B kronik dan hepatitis C kronik untuk mencegah terjadinya Karsinoma Sel Hati (KSH). Sebuah studi acak tersamar menunjukkan bahwa pemberian lamivudin pada pasien dengan sirosis atau fibrosis lanjut dapat menurunkan risiko terjadinya karsinoma sel hati (rasio *hazard* sebesar 0,49 pada kelompok yang mendapat lamivudin). Pada studi lain, pemberian terapi interferon pada penderita hepatitis B kronik juga dapat menurunkan insidensi KSH secara signifikan dibandingkan dengan plasebo. Sebuah meta-analisis juga menyimpulkan bahwa terapi interferon atau analog nukleosida dapat menurunkan risiko KSH pada penderita hepatitis B kronik.

Pada infeksi hepatitis C, pasien yang berhasil mencapai *Sustained Virological Response* (SVR) setelah mendapat terapi, memiliki risiko menderita KSH yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang gagal mencapai SVR. Akan tetapi, pada pasien hepatitis C yang sudah mengalami sirosis hati, belum ada bukti yang konklusif apakah terapi antiviral dapat mencegah atau menunda terjadinya KSH. Pemberian terapi *maintenance* dengan peg-interferon dalam dosis yang lebih rendah juga tidak terbukti dapat menurunkan insidensi KSH pada pasien sirosis hati.

Sampai saat ini, belum diketahui apakah pemberian *direct antiviral agent* dapat menurunkan risiko KSH pada penderita hepatitis C kronik dengan maupun tanpa sirosis hati. Dengan mempertimbangkan berbagai manfaat di atas, antiviral dianjurkan untuk diberikan kepada penderita hepatitis B dan C kronik yang memenuhi kriteria indikasi pengobatan sesuai konsensus tata laksana hepatitis B dan hepatitis C di Indonesia.

Vaksinasi hepatitis B direkomendasikan untuk dilakukan pada semua bayi baru lahir dan orang dewasa yang memiliki faktor risiko. (Rekomendasi A1)

Antiviral direkomendasikan untuk diberikan kepada penderita hepatitis B dan C kronik untuk mencapai supresi virus hepatitis B dan *Sustained Viralological Response* (SVR) pada hepatitis C. Pemberian antiviral bertujuan mencegah progresifitas ke arah sirosis dan KSH. (Rekomendasi A1)

D. Surveilans Karsinoma Sel Hati

Surveilans adalah melakukan suatu uji diagnostik secara periodik pada individu yang memiliki risiko untuk menderita suatu penyakit. Dengan kata lain, surveilans adalah skrining yang dilakukan secara berulang-ulang pada individu berisiko. Dengan melakukan surveilans, diharapkan suatu penyakit dapat terdeteksi pada stadium awal sehingga masih ada kemungkinan bagi individu tersebut untuk mendapat terapi kuratif yang dapat memperpanjang harapan hidup.

Agar manfaat surveilans dapat terwujud, surveilans harus dilakukan dalam suatu program yang di dalamnya terdapat uji diagnostik dan prosedur *recall* yang sudah terstandarisasi. Uji diagnostik yang digunakan haruslah suatu uji diagnostik yang harganya terjangkau, dapat diterima oleh masyarakat luas, dan memiliki efikasi yang cukup baik. Sedangkan yang dimaksud dengan prosedur *recall* adalah algoritma langkah-langkah lanjutan yang harus dilakukan berdasarkan hasil yang ditemukan pada pemeriksaan uji diagnostik. Di samping itu, sebelum menentukan seorang individu masuk ke dalam program surveilans, diperlukan penilaian mengenai stratifikasi risiko individu tersebut untuk menderita penyakit dan seberapa sering uji diagnostik harus dilakukan.

Surveilans yang efektif untuk mendeteksi Karsinoma Sel Hati (KSH) stadium dini pada setiap populasi berisiko sangat penting untuk dilakukan. Sampai saat ini, perkembangan terapi KSH untuk pasien-pasien stadium lanjut masih sangat sedikit. Pasien-pasien dengan KSH yang baru terdeteksi pada stadium lanjut memiliki prognosis yang buruk dengan

median kesintasan 0,7 bulan sampai 2 bulan. Kesintasan satu tahun pasien KSH yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 1998-1999 dan 2013-2014 juga masih sangat rendah, yaitu 24-29%. Hal ini disebabkan karena sebagian besar pasien KSH datang dalam stadium lanjut sehingga hanya sebagian kecil yang dapat memperoleh terapi kuratif. Sebaliknya, KSH berukuran kecil yang dapat dideteksi pada saat surveilans memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk disembuhkan dan angka kesintasan lima tahun sebesar lebih dari 50% dapat dicapai pada KSH stadium awal yang mendapat terapi reseksi atau transplantasi hati.

1. Surveilans Karsinoma Sel Hati pada Populasi Sirosis Hati

Populasi yang memiliki risiko paling tinggi untuk menderita KSH adalah penderita sirosis hati. Sebanyak 59-94% kasus KSH terjadi pada penderita sirosis hati. Penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta juga menunjukkan sebanyak 78.1% pasien KSH yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada periode 2013-2014 memiliki sirosis hati. Insidensi KSH dalam lima tahun pada pasien sirosis hati akibat hepatitis C bervariasi antara 17-30%, sedangkan pada sirosis hati akibat hepatitis B bervariasi antara 10-15%.

Pasien sirosis hati yang tidak disebabkan oleh hepatitis B dan hepatitis C juga memiliki risiko untuk menderita KSH. Saat ini perlemakan hati non-alkoholik diketahui merupakan penyebab utama sirosis hati non-B non-B yang dahulu sering disebut sebagai sirosis hati kriptogenik. Sebuah telaah sistematis menunjukkan bahwa risiko terjadinya KSH lebih tinggi pada pasien perlemakan hati yang disertai sirosis hati dibandingkan dengan tanpa sirosis hati. Akan tetapi, risiko ini lebih rendah dibandingkan dengan risiko terjadinya KSH pada pasien hepatitis C kronik.

Dengan demikian, pasien sirosis hati karena sebab apapun memerlukan surveilans berkala untuk mendeteksi KSH. Akan tetapi, perlu dicatat bahwa pada sirosis hati tahap lanjut (klasifikasi *Child-Pugh C*), terapi yang berpotensi kuratif tidak dapat dilakukan sehingga surveilans KSH yang dilakukan pada kelompok ini menjadi tidak *cost-effective*. Pedoman yang dikeluarkan oleh EASL-EORTC juga menganjurkan agar surveilans KSH pada pasien sirosis hati *Child-*

Pugh C hanya dilakukan pada mereka yang sedang menunggu transplantasi hati.

2. Surveilans Karsinoma Sel Hati pada Populasi Non-Sirotik

Pasien hepatitis B kronik memiliki risiko untuk menderita KSH tanpa harus menderita sirosis hati. Risiko KSH pada pasien hepatitis B kronik 100 kali lipat dibandingkan orang normal. Pasien dengan HBe antigen (HBeAg) positif memiliki risiko 6,3 kali lipat lebih tinggi untuk menderita KSH dibandingkan dengan pasien HBeAg negatif. Risiko KSH ini juga semakin meningkat pada pasien hepatitis B dengan sirosis hati.

Pasien hepatitis B kronik yang berasal dari Asia juga memiliki risiko KSH tanpa melihat status replikasi Virus Hepatitis B (VHB). Pasien yang mengalami serokonversi HBeAg secara spontan juga memiliki risiko untuk menderita KSH meskipun telah terjadi normalisasi kadar Alanin Aminotransferase (ALT). Peningkatan risiko karsinogenesis juga terjadi seiring dengan peningkatan kadar DNA VHB. Dengan demikian, pasien hepatitis B kronik tanpa sirosis hati juga perlu dimasukkan ke dalam program surveilans KSH.

Belum ada data mengenai kapan usia terbaik untuk mulai melakukan surveilans KSH pada penderita hepatitis B di Indonesia. *American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD)* menganjurkan agar surveilans dilakukan pada pasien hepatitis B kronik laki-laki berusia lebih dari 40 tahun dan perempuan berusia lebih dari 50 tahun yang berasal dari Asia. Pasien hepatitis B yang memiliki riwayat KSH pada anggota keluarga derajat pertama, juga harus menjalani surveilans KSH setiap enam bulan begitu diagnosis hepatitis B kronik ditegakkan. *Japan Society of Hepatology (JSH)* tidak menentukan batas usia bagi pasien hepatitis B kronik untuk masuk ke dalam program surveilans. Penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta mendapatkan pasien KSH yang berusia antara 30-39 tahun berjumlah 18 orang (9,4%) dari total 191 pasien KSH. Dari jumlah tersebut, sebanyak 14 kasus di antaranya (77,8%) disebabkan oleh hepatitis B.

Untuk mendukung program surveilans KSH pada penderita hepatitis B, tentunya deteksi hepatitis B secara merata di seluruh Indonesia perlu dilakukan. Oleh karena itu, konsensus ini menganjurkan agar pemeriksaan skrining HBsAg dilakukan pada seluruh populasi. Akan

tetapi, mengingat hal ini membutuhkan program jangka panjang dengan biaya besar, skrining HBsAg dianjurkan untuk dilakukan pada semua ibu hamil serta anggota keluarga derajat pertama dari individu dengan HBsAg positif, KSH, dan sirosis hati.

Sampai saat ini data mengenai insidensi KSH pada pasien hepatitis C kronik tanpa sirosis masih terbatas. Data dari Jepang menunjukkan bahwa insidens KSH pada pasien dengan fibrosis ringan adalah 0,5%. Studi lain dari Amerika Serikat mendapatkan bahwa KSH dapat terjadi pada pasien hepatitis C kronik yang disertai dengan *bridging fibrosis* tanpa sirosis hati (Metavir F3).

Populasi risiko tinggi yang direkomendasikan untuk menjalani surveilans KSH adalah:

- a. Pasien sirosis hati, *Child-Pugh* A dan B (Rekomendasi B1)
- b. Pasien hepatitis B kronik non-sirotik laki-laki berusia lebih dari 40 tahun dan perempuan berusia lebih dari 50 tahun (Rekomendasi B1)
- c. Pasien hepatitis B kronik non-sirotik yang memiliki riwayat KSH pada anggota keluarga derajat pertama (Rekomendasi A1)
- d. Pasien hepatitis C kronik non-sirotik dengan fibrosis hati lanjut (F3) (Rekomendasi B1)
- e. Pasien sirosis hati, *Child-Pugh* C yang sedang menunggu transplantasi hati (Rekomendasi B1)

3. Metode Pemeriksaan yang Digunakan dalam Surveilans Karsinoma Sel Hati

Metode pemeriksaan yang paling sering digunakan dalam surveilans adalah pemeriksaan USG hati dan pengukuran kadar alfa fetoprotein (AFP) dalam darah. Kelompok studi AASLD dan EASL-EORTC menganjurkan surveilans dengan menggunakan metode USG tanpa pengukuran AFP berdasarkan meta-analisis yang dilakukan oleh Singal A dkk. Dalam meta-analisis tersebut didapatkan bahwa sensitivitas USG dalam mendeteksi KSH stadium awal adalah 63%. Apabila pemeriksaan USG ditambahkan dengan AFP, maka sensitivitas ini bertambah menjadi 69%, namun peningkatan sensitivitas ini tidak bermakna. Sensitivitas USG meningkat bermakna menjadi 70% apabila USG dilakukan dalam interval enam bulan, sedangkan USG yang dilakukan dengan interval satu tahun hanya

menghasilkan sensitivitas sebesar 50%. Akan tetapi, di dunia nyata, apabila hanya USG yang digunakan sebagai satu-satunya metode surveilans KSH, sensitivitasnya hanya 44%. Sebaliknya apabila USG dan AFP dikombinasikan, maka sensitivitasnya meningkat hingga 90%.

Berbeda dengan perhimpunan peneliti hati Eropa dan Amerika, perhimpunan peneliti hati Asia Pasifik dan *Japan Society of Hepatology* masih menggunakan AFP sebagai salah satu metode pemeriksaan untuk surveilans KSH. Adapun ambang batas nilai AFP yang digunakan untuk proses surveilans adalah 10 ng/mL atau apabila didapatkan kenaikan kadar AFP dibandingkan pemeriksaan sebelumnya. Angka 10 ng/mL ditetapkan berdasarkan penelitian diagnostik yang dilakukan oleh Marrero dkk dan Biselli dkk. yang mendapatkan bahwa nilai 10 ng/mL merupakan ambang batas yang paling optimal untuk mendapatkan sensitivitas sebesar 66% untuk mendeteksi KSH stadium awal.

Terdapat dua hal yang menyebabkan AFP tidak dapat menjadi alat surveilans yang optimal. Yang pertama adalah kadar AFP yang berfluktuasi pada pasien dengan sirosis hati dapat merefleksikan kekambuhan (*flare*) dari infeksi hepatitis B atau hepatitis C, eksaserbasi penyakit hati yang sebelumnya sudah diderita oleh pasien, atau adanya pertumbuhan KSH. Kedua, hanya sebagian kecil tumor (10–20%) yang pada stadium awal menunjukkan kadar AFP yang abnormal dan hal ini berhubungan dengan subkelas molekular KSH yang bersifat agresif.

Oleh karena itu, dibutuhkan suatu pemeriksaan penanda tumor lain selain AFP yang dapat digunakan untuk surveilans KSH. *Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II* (PIVKA-II) atau dikenal juga dengan sebutan *Des-γ-Carboxy-Prothrombin* (DCP) adalah petanda spesifik untuk KSH yang pertama kali dipublikasi pada tahun 1984. Peningkatan kadar PIVKA-II diketahui berhubungan dengan KSH dan banyak studi menunjukkan bahwa PIVKA-II dapat digunakan sebagai salah satu metode surveilans KSH. Seo dkk mendapatkan bahwa kombinasi PIVKA-II dengan *cut off* sebesar 40 mAU/mL dan AFP sebesar 10 ng/mL dapat membedakan antara KSH dan hepatitis B kronik (sirosis dan non-sirosis). Pada penelitian ini, PIVKA-II memiliki sensitivitas dan spesifisitas sebesar 73,9% dan 89,7%, sedangkan AFP

sebesar 67,5% dan 90,3%, untuk membedakan antara KSH dan hepatitis B kronik (sirosis dan non-sirosis). Apabila dikombinasi, maka pemeriksaan PIVKA-II dan AFP memiliki kemampuan diagnostik yang lebih baik, dibandingkan dengan pemeriksaan PIVKA-II saja atau AFP saja, khususnya pada pasien sirosis hati.

Kemampuan PIVKA-II dalam mendiagnosis KSH pada berbagai stadium telah dinilai pada beberapa telaah sistematis. Akan tetapi, satu-satunya telaah sistematis yang membandingkan akurasi PIVKA-II dalam mendiagnosis KSH stadium awal hanya telaah sistematis dari Li C dkk. Telaah sistematis oleh Li dkk yang melibatkan 49 studi dan 14.118 subyek, menunjukkan bahwa kemampuan PIVKA-II untuk mendeteksi KSH stadium awal lebih baik dibandingkan dengan AFP maupun kombinasi AFP dan PIVKA-II. Hal ini penting dalam menentukan apakah PIVKA-II perlu dilakukan dalam proses surveilans karena tujuan surveilans adalah mendeteksi KSH stadium awal. Pemeriksaan PIVKA-II telah digunakan secara luas dalam proses surveilans dan diagnosis KSH di Jepang. Saat ini Jepang adalah negara dengan persentase KSH stadium awal yang paling banyak di dunia berkat keberhasilan pemerintahnya dalam menjalankan program surveilans KSH.

Dalam hal efektivitas biaya program surveilans KSH, berbagai penelitian memberikan hasil yang berbeda-beda tergantung pada model analisis yang digunakan dan kondisi suatu daerah. Melalui *decision analytic model*, Thomson Coon dkk mendapatkan bahwa dari segi efektifitas, strategi surveilans yang paling efektif adalah kombinasi AFP dan USG dengan interval waktu setiap enam bulan. Akan tetapi, dari segi biaya, surveilans dengan USG dan AFP akan memberikan beban biaya yang jauh lebih besar dan metode dengan biaya yang paling rendah adalah surveilans dengan AFP setiap enam bulan. Perlu diperhatikan bahwa penelitian ini juga memasukkan subjek dengan tumor berukuran besar sehingga kemungkinan besar didapatkan AFP yang meningkat pada saat diagnosis KSH ditegakkan.

Studi lain yang mempelajari mengenai efektivitas biaya surveilans KSH berasal dari Taiwan yang memiliki insidensi KSH yang tinggi. Studi ini menunjukkan bahwa skrining masal dengan USG abdomen adalah yang paling *cost-effective* apabila dibandingkan dengan USG dan AFP. Studi lain di Mesir oleh Eltabbakh dkk mendapatkan bahwa surveilans

KHS menggunakan USG dan AFP bersifat *cost-effective* dan penambahan AFP hanya sedikit meningkatkan perbandingan biaya/*Quality-Adjusted Life Year Gained* (QLYG). Belum ada penelitian yang mempelajari mengenai efektivitas biaya penggunaan PIVKA-II sebagai metode surveilans KSH.

Selain efikasi dan efektifitas dalam biaya, efektifitas suatu intervensi dalam praktik sehari-hari perlu dipertimbangkan. Efektifitas suatu intervensi adalah efek yang terjadi ketika suatu intervensi diterapkan dalam dunia nyata, sedangkan efikasi adalah efek yang ditimbulkan ketika suatu intervensi dilakukan dalam suatu kondisi yang terkontrol (*setting* penelitian atau uji klinis). Dalam suatu studi prospektif, didapatkan bahwa pada praktik sehari-hari, sensitivitas USG saja dalam mendeteksi KSH stadium awal adalah 31,7%. Sedangkan sensitivitas untuk pemeriksaan AFP saja sebesar 46,3%, dan apabila USG dan AFP digunakan secara bersama-sama didapatkan peningkatan sensitivitas hingga 63,4%. Dengan demikian sensitivitas USG dalam praktik sehari-hari lebih rendah dibandingkan sensitivitas USG dalam uji klinis (dari meta-analisis didapatkan sensitivitas sebesar 63%).

Perbedaan sensitivitas USG dalam praktik sehari-hari dan uji klinis dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Pada praktik sehari-hari, keputusan untuk melakukan surveilans tidak diatur secara ketat, namun disesuaikan dengan keputusan ahli hepatologi yang merawat pasien. Pasien juga tidak diingatkan oleh peneliti untuk melakukan pemeriksaan USG dan AFP sesuai jadwal. Pada uji klinis, pemeriksaan USG seringkali dilakukan oleh dokter atau ultrasonografer yang berpengalaman dengan menggunakan protokol yang terstandarisasi. Akan tetapi, dalam praktik di lapangan, pemeriksaan USG seringkali dilakukan bukan di pusat kesehatan tersier, sehingga tenaga operator yang berpengalaman pun lebih sedikit. Faktor lain yang diduga turut mendukung adalah kesulitan dalam memvisualisasi hati dengan baik pada pasien dengan obesitas morbid atau hati yang sangat noduler.

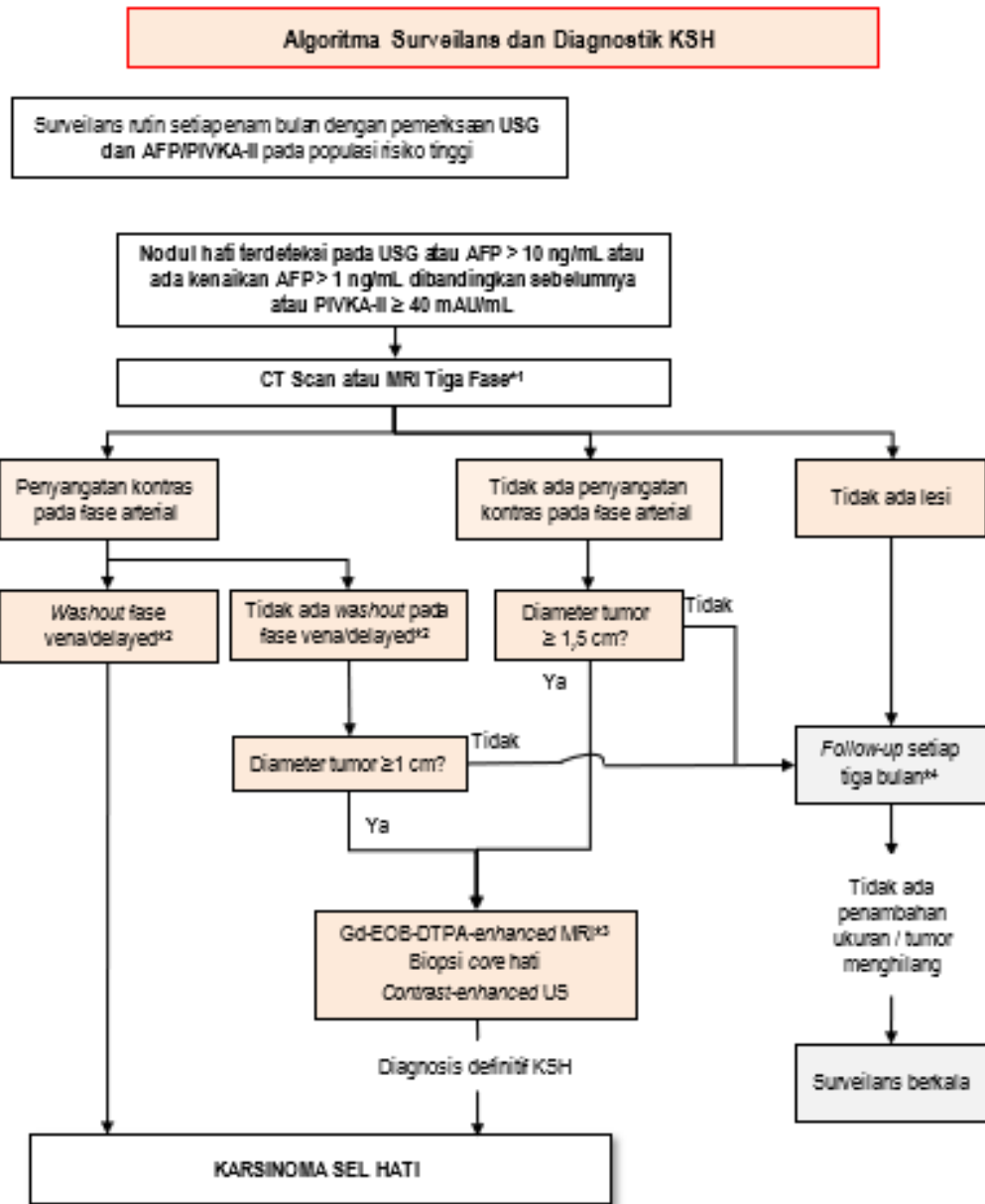
Berdasarkan pertimbangan di atas, dalam konsensus ini, pemeriksaan yang dianjurkan untuk surveilans KSH pada populasi risiko tinggi adalah USG dan (AFP dan/atau PIVKA-II) setiap enam bulan. Kesimpulan ini diambil dengan mempertimbangkan bahwa saat ini belum semua daerah memiliki operator USG yang berpengalaman

untuk mendeteksi nodul hati berukuran kecil, serta belum semua daerah memiliki pemeriksaan AFP dan atau PIVKA-II.

Surveilans KSH dilakukan setiap enam bulan dengan ultrasonografi dan pemeriksaan penanda tumor (AFP dan atau PIVKA-II). (Rekomendasi B1)

4. Algoritma Diagnosis Karsinoma Sel Hati pada Kelompok yang Menjalani Surveilans

Setelah melakukan surveilans secara teratur setiap enam bulan, maka langkah selanjutnya adalah mengetahui apa yang harus dilakukan apabila didapatkan hasil yang tidak normal pada pemeriksaan surveilans. Tujuan utama surveilans adalah mendiagnosis KSH pada stadium sangat awal (ukuran kurang dari 2 cm). Oleh karena itu, apabila ditemukan nodul pada pemeriksaan USG atau terdapat peningkatan kadar AFP lebih dari 10 ng/mL, langkah berikutnya adalah memastikan apakah pasien tersebut menderita KSH atau tidak (Gambar 1).



Gambar 1. Algoritma Diagnosis Karsinoma Sel Hati

Keterangan: *Contrast-Enhanced Ultrasonography* (CEUS), *Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaacetic Acid* (Gd-EOB-DTPA), *Proteins Induced by Vitamin K Absence-II* (PIVKA-II). No 1-3: lihat keterangan.

Keterangan gambar: Langkah pertama pada saat melakukan surveilans adalah bagaimana menentukan suatu hasil yang abnormal. Nodul apapun yang tidak terlihat pada pemeriksaan sebelumnya harus dianggap tidak normal. Suatu massa yang membesar harus dianggap tidak normal, meskipun sebelumnya dianggap sebagai lesi jinak. Perlu diingat bahwa hati yang sirotik membuat interpretasi ultrasonografi menjadi lebih sulit karena sulit untuk membedakan KSH stadium awal pada hati yang noduler. Sebagian besar nodul yang berukuran kurang

dari 1 cm bukan nodul KSH, akan tetapi ada sebagian kecil nodul sirotik yang dapat berukuran hingga 2 cm.

Selain menemukan nodul pada USG, perlu ditentukan apakah terdapat peningkatan kadar AFP atau PIVKA-II pada pemeriksaan darah. Kadar AFP yang menjadi ambang batas untuk mendeteksi karsinoma sel hati stadium awal adalah 10 ng/mL, sedangkan ambang batas untuk PIVKA-II adalah 40 mAU/mL (penjelasan pada sub-bab 5.3). Apabila didapatkan nodul pada USG atau peningkatan kadar AFP dan atau PIVKA-II, maka langkah selanjutnya adalah melakukan CT atau MRI abdomen tiga fase.

- a. Apabila didapatkan gambaran khas KSH pada CT atau MRI abdomen tiga fase, maka dilakukan diagnosis KSH dapat ditegakkan.
- b. Namun, apabila tidak didapatkan gambaran khas KSH, maka perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan, seperti biopsi nodul atau MRI abdomen dengan menggunakan kontras Gd-EOB-DTPA atau pemeriksaan CEUS, tergantung pada fasilitas yang tersedia dan kemampuan sumber daya manusia. Biopsi nodul terkadang tidak dapat dilakukan pada nodul berukuran kecil yang tidak tervisualisasi pada pemeriksaan ultrasonografi.

Bila hasil pemeriksaan MRI Gd-EOB-DTPA atau CEUS atau biopsi tersebut sesuai dengan gambaran KSH, maka diagnosis KSH dapat ditegakkan. Sebaliknya, apabila gambaran yang ditemukan tidak khas untuk KSH, dianjurkan untuk melakukan *follow-up* tiga bulan kemudian dengan CT atau MRI tiga fase. Apabila didapatkan peningkatan dalam ukuran atau peningkatan penanda tumor, maka langkah selanjutnya adalah melakukan biopsi ulang. Akan tetapi, apabila tidak ada penambahan ukuran tumor atau tumor menghilang, maka pasien kembali ke dalam program surveilans rutin setiap enam bulan dengan pemeriksaan USG dan AFP/PIVKA-II.

- c. Apabila tidak ditemukan adanya lesi pada pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase yang pertama kali, maka dianjurkan untuk melakukan MRI Gd-EOB-DTPA. Apabila fasilitas MRI Gd-EOB-DTPA tidak tersedia, dianjurkan untuk *follow-up* tiga bulan kemudian dengan CT scan atau MRI tiga fase kembali. Apabila didapatkan nodul dengan gambaran yang khas, maka diagnosis

KSH dapat ditegakkan. Akan tetapi, apabila gambaran nodul tidak khas, maka langkah selanjutnya adalah melakukan biopsi nodul atau MRI dengan kontras Gd-EOB-DTPA atau CEUS.

E. Diagnosis Karsinoma Sel Hati

1. Diagnosis Radiologik Karsinoma Sel Hati

Kriteria diagnosis Karsinoma Sel Hati (KSH) ditentukan berdasarkan tiga faktor, yaitu latar belakang penyakit hati kronik, penanda tumor, dan pemeriksaan radiologi. Apabila terdapat sirosis hati, atau hepatitis B kronik, atau hepatitis C kronik, peningkatan kadar penanda tumor, dan gambaran khas pada *imaging*, maka diagnosis pasti KSH dapat ditegakkan. Yang dimaksud dengan gambaran khas pada radiologi adalah gambaran hipervaskular pada fase arterial dan *washout* pada fase vena porta atau fase *delayed* pada pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase. Apabila didapatkan gambaran hipervaskular pada fase arteri tanpa disertai dengan *washout* pada fase vena atau fase *delayed*, atau gambaran hipovaskular pada fase arteri, dibutuhkan pemeriksaan lanjutan. Adapun sensitifitas CT scan tiga fase dalam mendiagnosis KSH berukuran >2 cm adalah 89–100%, sedangkan untuk lesi berukuran 1–2 cm sebesar 44–67%. Sensitifitas MRI tiga fase untuk lesi berukuran > 2 cm adalah 100% dan untuk lesi berukuran 1–2 cm sebesar 52–89%. Kriteria diagnosis KSH dapat dilihat pada Tabel 2 (dimodifikasi dari konsensus KSH yang dikembangkan oleh *Japan Society of Hepatology*).

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Karsinoma Sel Hati

A. Penyakit hati yang mendasari (satu faktor positif) Penyakit hati terkait hepatitis B Penyakit hati terkait hepatitis C Sirosis hati
B. Penanda tumor (salah satu pemeriksaan positif) AFP \geq 200 ng/mL dan cenderung meningkat PIVKA-II (\geq 40 mAU/mL) dan cenderung meningkat
C. Gambaran radiologi khas Hipervaskular pada fase arterial dan <i>washout</i> pada fase vena porta atau fase <i>delayed</i> pada pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase
1. A+B+C atau A+C atau B+C: Diagnosis KSH dapat ditegakkan.

2. A+B atau B saja: sangat mencurigakan suatu KSH sehingga dibutuhkan pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase.
3. C saja: lanjutkan dengan biopsi hati (biopsi core)
4. Apabila didapatkan nodul dengan gambaran atipikal, khususnya nodul hipervaskular tanpa washout pada fase vena porta atau nodul hipovaskular pada fase arterial, pasien harus menjalani pemeriksaan lanjutan.

Keterangan: Alfa-Fetoprotein (AFP), *Proteins Induced by Vitamin K Absence-II* (PIVKA-II).

Penyangatan pada fase arterial disebabkan karena vaskularisasi KSH sebagian besar berasal dari arteri hepatica. Akibatnya, ketika kontras mencapai arteri hepatica, hipervaskularisasi ini akan tampak sebagai penyangatan tumor relatif terhadap parenkim hati di sekitarnya. Gambaran khas ini terjadi karena seiring dengan pertambahan ukuran nodul KSH, terjadi pertumbuhan arteri hepatica yang tidak diimbangi dengan pertumbuhan vena porta. Selanjutnya, ketika kontras mencapai vena porta (fase vena porta), gambaran yang terlihat pada nodul KSH adalah *washout* atau kurang terang dibandingkan jaringan hati normal di sekitarnya. Hal ini disebabkan karena jaringan hati normal dialiri oleh darah yang berasal dari arteri maupun dari vena porta yang mengandung zat kontras. Sebaliknya, KSH tidak mendapat perdarahan dari vena porta, sehingga KSH akan tampak kurang terang dibandingkan sekitarnya.

Perlu diingat bahwa tidak semua KSH menunjukkan gambaran khas tersebut. Pada nodul berukuran <2 cm, hanya sebagian kecil nodul KSH yang menunjukkan gambaran khas, sebaliknya nodul KSH berukuran >2 cm pun dapat menunjukkan gambaran yang tidak khas. Oleh karena itu, apabila didapatkan nodul yang tidak memberikan gambaran khas KSH pada pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase, diperlukan pemeriksaan lanjutan, yaitu biopsi *core* atau pemeriksaan MRI dengan kontras *Gadolinium Ethoxybenzyl Dimeglumine* (Gd-EOB-DTPA)/*gadoxetic acid* yang spesifik untuk hepatobilier atau *Contrast-Enhanced Ultrasonography* (CEUS). Demikian pula, apabila nodul dengan gambaran khas KSH ditemukan pada pasien yang tidak menderita sirosis hati, diperlukan pemeriksaan lanjutan berupa biopsi atau pemeriksaan MRI dengan kontras Gd-EOB-DTPA.

Algoritma LI-RADS (*the Liver Imaging Reporting and Data System*)

Algoritma LI-RADS adalah suatu alur yang dirancang untuk meningkatkan spesifisitas diagnosis KSH melalui suatu pendekatan bertahap (*stepwise*) dengan menyingkirkan kemungkinan diagnosis lainnya terlebih dahulu (LR-1 atau LR-2, LR-TIV, LR-M, atau LR-NC) yang kemudian diikuti dengan suatu tabel diagnostik untuk membedakan antara LR-3, LR-4, dan LR-5. Selain itu, LIRADS juga mengatur definisi batas pertumbuhan yang mengarah pada keganasan yaitu penambahan ukuran minimal 50% dalam enam bulan atau kurang. Algoritma LI-RADS pertama kali dipublikasi pada tahun 2011 oleh *American College of Radiology* setelah melalui proses pengembangan selama tiga tahun, lalu diperbarui pada tahun 2013, 2014, 2017, dan terakhir 2018.

Setiap kategori diagnostik LI-RADS menggambarkan kemungkinan terjadinya KSH, keganasan non-KSH, atau lesi jinak. Kategori LI-RADS tidak menggambarkan kategori histologik secara pasti. Semua LR-1 jinak, namun tidak semua gambaran jinak termasuk LR-1. Nodul Regeneratif (RN) dan *Low-Grade Dysplastic Nodule* (LGDN) tidak dapat dianggap kategori LR-1 karena secara radiologik adanya fokus keganasan di lesi tersebut tidak dapat dieksklusi. Namun demikian secara korelasi patologik, tidak ada LR-1 yang merupakan KSH atau ganas. Semua LR-5 adalah KSH, namun tidak semua KSH termasuk LR-5. Apabila terdapat keraguan, jangan menggunakan kategori LR-5, sebaiknya digunakan LR-4, LR-M, atau kategori lainnya x.

Beberapa penjelasan definisi tentang LI-RADS:

a. LR-1: Pasti Jinak

LR-1 digunakan untuk yang sepenuhnya yakin tidak ganas. Contohnya observasi definitif dari kista, hemangioma, perubahan perfusi (pirau arterioporta); deposisi atau sparing lemak hepar; pseudomassa hipertrofi; serta fibrosis berkonfluensi atau jaringan parut fokal. Observasi yang menghilang secara spontan juga dapat dianggap LR-1. Pasien dengan LR-1 disarankan untuk menjalani pengawasan rutin dengan interval standar, umumnya setiap enam bulan. Secara korelasi patologis, tidak ada LR-1 yang KSH atau ganas.

b. LR-2: Kemungkinan Jinak

Definisi LR-2 adalah observasi dengan kemungkinan tinggi tidak ganas, namun tidak sepenuhnya yakin. LR-2 memiliki contoh seperti LR-1, tetapi observasi tersebut tidak definitif. Nodul berbatas tegas tanpa karakteristik radiologis yang ganas juga dapat dianggap LR-2. Pasien LR-2 dapat disarankan untuk menjalani pengawasan rutin seperti LR-1, namun dapat dipertimbangkan pemeriksaan radiologis ulang dalam enam bulan serta diskusi multidisiplin apabila diperlukan. Secara korelasi patologis, sekitar 13% LR-2 adalah KSH, dan sekitar 14% LR-2 adalah ganas. Sekitar 0–6% LR-2 akan progresif ke LR-5 atau bahkan LR-M (lebih jarang) dalam 12 bulan. Nodul dengan gambaran mengarah FNH atau HCA sebaiknya tidak dimasukkan dalam LR-1, dan dapat dimasukkan LR-2, sebab kedua diagnosis tersebut merupakan diagnosis eksklusif pada pasien dengan risiko tinggi.

c. LR-3: Kemungkinan Menengah Untuk Keganasan

Definisi LR-3 adalah nodul dengan probabilitas menengah untuk ganas dan tidak ganas.

Kriteria LR-3 adalah menyangat lebih tinggi dari parenkim pada fase arteri, berbentuk bukan cincin pada observasi, berukuran kurang dari 20 mm tanpa karakteristik mayor tambahan; menyangat lebih rendah atau sama dengan parenkim di fase arteri pada observasi, kurang dari 20 mm dengan satu atau kurang karakteristik mayor tambahan, atau observasi lebih dari sama dengan 20 mm tanpa karakteristik mayor tambahan. Karakteristik mayor tambahan dapat berupa: “washout” non-perifer; “kapsul” menyangat; serta pertumbuhan melebihi ambang.

Pasien LR-3 dapat disarankan pemeriksaan radiologi ulang atau alternatif dalam 3–6 bulan serta diskusi multidisiplin apabila diperlukan. Secara korelasi patologis, sekitar 38% LR-3 adalah KSH dan sekitar 40% LR-3 adalah ganas. Sekitar 3–11% LR-3 akan progresif ke LR-5 atau bahkan LR-M (lebih jarang) dalam 12 bulan. LR-3 adalah kategori yang paling disarankan apabila terdapat keraguan dalam menilai suatu observasi.

d. LR-4: Kemungkinan KSH

Definisi LR-4 adalah observasi dengan kemungkinan tinggi untuk KSH, namun tidak sepenuhnya yakin. Kriteria LR-4 adalah: menyangat lebih tinggi dari parenkim di fase arteri berbentuk bukan cincin pada observasi berukuran kurang dari 10 mm dengan satu atau lebih karakteristik mayor tambahan atau observasi 10-19 mm dengan penyangatan “kapsul” atau observasi lebih besar sama dengan 20 mm tanpa karakteristik mayor tambahan; menyangat lebih rendah atau sama dengan parenkim di fase arteri pada observasi kurang dari 20 mm dengan dua atau lebih karakteristik mayor tambahan, atau observasi lebih dari sama dengan 20 mm dengan satu karakteristik mayor tambahan. LR-4 digunakan untuk observasi hepatoselular, apabila diragukan berasal dari hepatoselular, maka digunakan LR-M. Pasien LR-4 sebaiknya dilakukan diskusi multidisiplin untuk menentukan penanganan, apabila tidak direncanakan biopsi atau terapi, maka dilakukan pemeriksaan radiologi ulang atau alternatif kurang dari atau dalam tiga bulan. Secara korelasi patologi, sekitar 74% LR-4 adalah KSH, dan sekitar 80% LR-4 adalah ganas. Sekitar 36–47% LR-4 akan progresif ke LR-5 atau bahkan LR-M (lebih jarang) dalam 12 bulan. LR-4 tidak mengeksklusi keganasan non-KSH, sebagian kecil keganasan non-KSH tidak menunjukkan gambaran LR-M.

e. LR-5: KSH Definitif

Definisi LR-5 adalah observasi yang sepenuhnya yakin KSH. Kriteria LR-5 adalah: menyangat lebih tinggi dari parenkim di fase arteri, berbentuk bukan cincin pada observasi berukuran 10-19 mm, dengan “*washout*” non-perifer atau pertumbuhan melebihi ambang, atau observasi lebih besar sama dengan 20 mm dengan satu atau lebih karakteristik mayor tambahan.

LR-1 hingga LR-4 dapat dinaikkan atau diturunkan satu kategori apabila terdapat karakteristik minor tambahan yang menunjukkan tanda jinak atau ganas. Pada LR-4 yang ditemukan karakteristik minor tambahan, tidak boleh dinaikkan menjadi LR-5.

Pasien LR-5 sebaiknya dilakukan diskusi multidisiplin untuk menentukan stadium dan tata laksana, tanpa diperlukan biopsi

untuk konfirmasi diagnosis, kecuali pada keadaan tertentu (untuk kebutuhan uji klinis atau karakterisasi molekular).

Tidak ada diagnosis banding untuk LR-5, dengan spesifitas mendekati 100% untuk KSH. Secara korelasi patologis, sekitar 94% LR-5 adalah KSH, dan sekitar 97% LR-5 adalah ganas. LR-5 memiliki sensitivitas yang sedang untuk KSH sehingga tidak semua HCC dikategorikan LR-5.

f. LR-TIV: Keganasan Dengan Tumor Di Dalam Vena

Definisi LR-TIV adalah observasi yang sepenuhnya yakin terdapat keganasan dengan tumor di dalam vena. Kriteria LR-TIV adalah: keberadaan definitif jaringan lunak yang menyangat di dalam vena, terlepas dari visualisasi massa parenkim. LR TIV tidak harus KSH tetapi menunjukkan keganasan. Pasien LR-TIV sebaiknya dilakukan diskusi multidisiplin untuk menentukan stadium dan tata laksana, biopsi dapat diperlukan untuk menentukan tipe keganasan (KSH, kolangiokarsinoma intrahepatik, atau lainnya). Sebagian besar LR-TIV adalah KSH, sebagian lainnya kolangiokarsinoma intrahepatik atau kombinasi KSH-kolangiokarsinoma. Tidak boleh ada keraguan terkait keberadaan tumor di dalam vena. LR-TIV memiliki sensitivitas sedang untuk keganasan dengan invasi makrovaskular, sehingga tidak semuanya dapat dikategorikan LR-TIV.

g. LR-M: Kemungkinan Atau Definitif Ganas, Tidak Spesifik KSH

Definisi LR-M adalah observasi dengan kemungkinan tinggi atau sepenuhnya yakin ganas, tetapi karakteristik tidak spesifik KSH Kriteria LR-M adalah:

- 1) Massa targetoid dengan salah satu dari gambaran berikut pada beberapa fase atau sekuens:
 - a) penyangatan dinamik targetoid berupa: menyangat lebih tinggi dari parenkim di fase arteri berbentuk cincin, “washout” perifer, atau penyangatan sentral pada fase “delayed”
 - b) restriksi difusi targetoid
 - c) intensitas sinyal targetoid fase transisi atau hepatobilier
- 2) Massa non-targetoid dengan salah satu atau lebih dari:
 - a) Gambaran infiltratif
 - b) Restriksi difusi yang menonjol

- c) Nekrosis atau iskemia berat
- d) Gambaran lain yang mengesankan keganasan non-KSH (disebutkan spesifik di pelaporan)
- e) Tidak boleh disertai gambaran tumor di dalam vena, serta tidak memenuhi kriteria LR-5.

Pasien LR-M sebaiknya dilakukan diskusi multidisiplin untuk menentukan stadium dan tata laksana. Biopsi dapat diperlukan untuk menentukan tipe keganasan (KSH, kolangiokarsinoma intrahepatik, atau lainnya). Diagnosis banding LR-M adalah KSH yang tidak memenuhi kriteria LR-5, kolangiokarsinoma intrahepatik, atau kombinasi KSH-kolangiokarsinoma; lainnya (metastasis, karsinoma atau sarkoma yang tidak berdiferensiasi, limfoma); entitas jinak (jarang). Secara korelasi patologis, sekitar 36% LR-M adalah KSH, dan sekitar 93% LR-M adalah ganas. LR-M tidak mengeksklusi KSH, beberapa KSH dan lesi jinak yang jarang dapat dikategorikan LR-M.

Hati yang sirotik umumnya memiliki lesi noduler dan sangat penting untuk dapat membedakan antara lesi hiperplastik (contoh: nodul regeneratif besar) dan lesi neoplastik (contoh: nodul displastik derajat rendah dan nodul displastik derajat tinggi). Nodul regeneratif besar memiliki risiko yang sama dengan jaringan hati yang sirotik untuk berkembang menjadi kanker. Sebaliknya, nodul displastik merupakan lesi pra-kanker yang dapat berkembang menjadi kanker dalam beberapa tahun. Lesi displastik derajat tinggi memiliki profil vaskular yang mirip dengan KSH dan sulit untuk membedakan lesi ini dengan KSH berdiferensiasi baik. Pada KSH berdiferensiasi baik, terdapat peningkatan arteriol dalam jumlah besar dan infiltrasi pada daerah portal, sedangkan pada nodul displastik derajat tinggi, terdapat variasi dalam peningkatan jumlah arteriol dan infiltrasi daerah portal yang dapat *overlap* dengan KSH. Oleh karena itu, dibutuhkan pemeriksaan lanjutan berupa biopsi nodul atau MRI dengan kontras yang spesifik untuk hepatobilier.

Tabel 3. Ringkasan Kategori CT dan MRI diagnostik *Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)*

Kategori Diagnostik	Definisi Konseptual	Kriteria CT/MRI
LR-NC: Tidak dapat diklasifikasikan	Pengklasifikasian tidak dapat dilakukan karena ada gambar yang tidak lengkap atau terdapat degradasi yang menyebabkan satu atau lebih karakteristik utama tidak dapat dinilai	Kedua ciri berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Satu atau lebih karakteristik tidak dapat dinilai karena gambar tidak lengkap atau penurunan kualitas dan • Akibatnya, lesi dapat dikategorikan sebagai lesi non maligna atau lesi maligna
LR-1: Pasti jinak <i>(definitely benign)</i>	100% meyakinkan bahwa lesi tersebut non-maligna	Tidak ada kriteria khusus untuk lesi yang masuk dalam kategori LR-1.
LR-2: Mungkin jinak <i>(probably benign)</i>	Kemungkinan besar, namun tidak 100% yakin bahwa lesi tersebut non-maligna	Tidak ada kriteria khusus untuk LR-2. Kriteria untuk nodul LR-2: <ul style="list-style-type: none"> • Ukuran < 20 mm • Tidak ada karakteristik utama, karakteristik LR-M atau karakteristik tambahan yang mengarah pada keganasan
LR-3 <i>Intermediate probability of malignancy</i>	Lesi nonmaligna dan maligna masing-masing memiliki probabilitas sedang	<i>Nonrim arterial phase hyperenhancement</i> DAN: <ul style="list-style-type: none"> • < 20 mm dan tanpa karakteristik mayor <i>Arterial phase hypo-</i> atau <i>isoenhancement</i> dan: • < 20 mm dengan ≤ 1 karakteristik mayor atau

Kategori Diagnostik	Definisi Konseptual	Kriteria CT/MRI
		<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 20 mm dan tanpa karakteristik mayor
LR-4 Mungkin KSH <i>Probably HCC</i>	Probabilitas tinggi, namun belum 100% pasti bahwa lesi tersebut adalah KSH	<i>Nonrim arterial phase hyperenhancement</i> DAN: <ul style="list-style-type: none"> • < 10 mm dengan ≥ 1 karakteristik mayor atau • 10–19 mm dengan “kapsul” dan tanpa karakteristik mayor lain atau • ≥ 20 mm dan tanpa karakteristik mayor <i>Arterial phase hypo-</i> atau <i>isoenhancement</i> dan: <ul style="list-style-type: none"> • < 20 mm dengan ≥ 2 karakteristik mayor atau • ≥ 20 mm dengan ≥ 1 karakteristik mayor
LR-5 Pasti KSH <i>Definitely HCC</i>	100% pasti bahwa lesi adalah KSH	<i>Nonrim arterial phase hyperenhancement</i> DAN: <ul style="list-style-type: none"> • 10–19 mm dengan <i>nonperipheral</i> “washout” dan tanpa karakteristik utama lain atau • 10–19 mm dengan $\geq 50\%$ peningkatan ukuran dalam ≤ 6 bulan dan tanpa karakteristik utama lain atau • ≥ 20 mm dengan ≥ 1 karakteristik mayor
R-V <i>Malignancy with tumor in vein</i>	100% pasti bahwa terdapat keganasan dan tumor dalam pembuluh darah vena	Adanya jaringan lunak yang menyangat dalam vena, tanpa harus disertai massa parenkim yang tervisualisasi.

Kategori Diagnostik	Definisi Konseptual	Kriteria CT/MRI
<p>LR-M Mungkin atau pasti ganas, namun tidak spesifik KSH <i>Probably or definitely malignant, not HCC specific</i></p>	<p>Kemungkinan besar atau 100% yakin bahwa lesi adalah suatu keganasan, namun tidak spesifik untuk KSH</p> <p>Catatan: LR-M tidak mengeksklusi KSH, tetapi mengindikasikan kemungkinan adanya suatu keganasan selain KSH.</p>	<p>Massa targetoid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Rim arterial phase hyperenhancement</i> • <i>Peripheral washout appearance</i> • <i>Delayed central enhancement</i> • <i>Targetoid diffusion restriction</i> • <i>Targetoid transitional phase</i> atau <i>hepatobiliary phase signal intensity</i> <p>Massa nontargetoid yang tidak memenuhi kriteria LR-5 dan tanpa <i>tumor in vein</i>, dengan ≥ 1 kriteria berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penampakan infiltratif • <i>Marked diffusion restriction</i> • Nekrosis atau iskemia berat • Karakteristik lain yang menggambarkan keganasan non-KSH

Kontras Gd-EOB-DTPA merupakan kontras yang spesifik untuk hati dan sebanyak 50% diekskresikan di hati dan saluran bilier pada kondisi hati normal. Setelah injeksi intravena, Gd-EOB-DTPA terdistribusi ke dalam ruang vaskular dan ekstrasvaskular selama fase arterial, vena, dan *delayed*, selanjutnya Gd-EOB-DTPA secara progresif masuk ke dalam hepatosit dan duktus bilier selama fase hepatobilier. *Uptake* Gd-EOB-DTPA oleh hepatosit terjadi terutama melalui transporter molekular *Organic Anion-Transporting Polypeptide-1* (OATP1) -B1 dan B3 yang terletak pada membran sinusoid, sedangkan ekskresi bilier terjadi

melalui *Multidrug-Resistance-Associated Proteins-2* (MRP2) yang terletak pada membran kanalikuli. Karena karakteristik ini, Gd-EOB-DTPA memiliki perilaku serupa dengan kontras gadolinium non-spesifik lain selama fase dinamik, dan menambah informasi substansial selama fase hepatobilier. Fase hepatobilier dapat meningkatkan deteksi dan karakterisasi lesi fokal hati dan penyakit hati difus. Hal ini sangat bermanfaat untuk mendeteksi nodul pada sirosis hati dan membedakan karakter antara nodul displastik dengan KSH stadium awal.

Terdapat tiga pola penyngatan KSH menggunakan kontras Gd-EOB-DTPA, yang sangat tergantung pada ekspresi transporter molekular OATP1 pada membran sel. Pertama, secara tipikal, >80% KSH dapat menunjukkan lesi hipervaskular pada fase arteri dan *washout* pada fase 3 menit, serta menjadi hipointens (tidak *uptake*) pada fase 10–20 menit. Hal ini disebabkan karena pada KSH tidak ditemukan hepatosit yang fungsional. Kedua, secara atipikal, pada lebih kurang 10–20% KSH, ditemukan gambaran lesi isointens atau hiperintens pada fase 10–20 menit. Hal ini disebabkan karena KSH *moderate* atau *well-differentiated* masih memperlihatkan ekspresi transporter anion OATP1. Pada keadaan ini sulit untuk membedakan KSH dengan nodul jinak. Ketiga, pada sekitar 10% KSH, khususnya pada lesi kecil, dapat ditemukan lesi hipointens pada fase hepatosit tanpa diikuti dengan hipervaskular pada fase arteri atau hiperintens pada T2 dan DWI.

Penggunaan kontras Gd-EOB-DTPA juga sangat bermanfaat untuk membedakan nodul maligna dengan nodul regenerasi dan displastik pada hati yang mengalami sirosis. Hal ini disebabkan karena umumnya pada fase hepatosit, nodul regenerasi dan displastik terlihat isointens, sedangkan nodul maligna hipointens atau hiperintens. Perbedaan nodul regenerasi dan displatik terletak pada pola penyngatannya, yaitu pada nodul displastik ditemukan penyngatan pada fase arteri yang tidak *washout* pada fase *delayed*, sedangkan pada nodul regenerasi, tidak ditemukan penyngatan pada fase arteri, vena, maupun *delayed*.

Contrast-Enhanced Ultrasonography (CEUS) adalah teknik ultrasonografi yang menggunakan zat kontras yang diberikan

secara intravena untuk meningkatkan visualisasi nodul hati. Teknik ini terutama bermanfaat untuk membedakan nodul KSH dengan nodul jinak pada sirosis hati. Selain bermanfaat untuk mengevaluasi vaskularisasi intranodular, CEUS memiliki kelebihan, yaitu dapat menilai fase sel Kupffer, yang merupakan fase sesudah kontras keluar dari pembuluh darah atau fase pasca-vaskular. Kelebihan ini dimiliki oleh zat kontras generasi baru yang dapat di “telan” oleh sel Kupffer, antara lain Sonazoid®. Karsinoma sel hati, khususnya yang berdiferensiasi buruk atau yang berprogresi dari diferensiasi baik menjadi sedang, cenderung mengalami penurunan jumlah sel Kupffer. Fase pasca-vaskular untuk menilai sel Kupffer dimulai 10 menit sesudah kontras diinjeksi dan berlangsung selama 60 menit. Karena jumlah sel Kupffer yang berkurang, lesi KSH akan menunjukkan defek *uptake* kontras (hipoekoik) dibandingkan jaringan sekitarnya, sedangkan lesi jinak tampak isoekoik.

Kelebihan CEUS yang lain adalah dapat menilai respons tumor pasca pemberian terapi lokoregional, seperti *Transarterial Chemoembolization* (TACE) dan *Radiofrequency Ablation* (RFA), serta terapi target, seperti sorafenib. Pasca terapi lokoregional, ukuran tumor mungkin tidak berubah, namun daerah yang mengalami nekrosis bertambah. Terapi target juga memiliki efek anti-tumor melalui penekanan angiogenesis sehingga ukuran tumor dapat saja tidak mengalami perubahan, namun mengalami nekrosis pada bagian sentral. Karena kemampuan CEUS untuk mengevaluasi vaskularisasi mikro pada KSH, CEUS dapat digunakan untuk menilai vaskularisasi intra-tumoral setelah terapi ablasi. Respons komplit didapatkan bila terapi berhasil menimbulkan nekrosis koagulasi dan nekrosis vaskular pada seluruh lesi dan dengan demikian tidak tampak *uptake* kontras pada seluruh fase dinamis yang menggunakan kontras. Apabila terapi gagal, pada lesi target akan didapatkan zona residual tumor yang masih memiliki vaskularisasi dan meng-*uptake* zat kontras. Tumor residu yang tidak terablasi akan tampak seperti lesi irregular, eksentrik, dan nodular yang hiperekoik di bagian tepi (*peripheral enhancement*).

D-CEUS adalah suatu teknik fungsional baru yang memungkinkan penilaian kuantitatif perfusi suatu kanker padat. Penilaian perfusi tumor padat dilakukan dengan analisis kuantitatif yang dilakukan pada kurva *uptake* kontras yang disusun berdasarkan data linear mentah setelah pengaturan otomatis. Beberapa studi menunjukkan manfaat D-CEUS untuk mengkuantifikasi perfusi tumor sebagai alat prognostik pada pasien KSH stadium lanjut yang mendapat terapi anti-angiogenesis. Pada studi eksperimental, D-CEUS dapat mendeteksi penurunan vaskularisasi tumor dalam waktu tiga hari pasca terapi bevacizumab untuk KSH.

Ultrasonografi (USG) saja sebagai alat diagnosis KSH saat ini sudah tidak dianjurkan oleh berbagai perhimpunan peneliti hati di seluruh dunia. Hal ini disebabkan karena USG memiliki sensitivitas yang bervariasi antara 30%-100% dan spesifisitas antara 73%-100% dalam mendiagnosis KSH. Variasi yang amat besar ini berhubungan dengan perbedaan kemampuan dan pengalaman operator serta karakteristik populasi studi yang amat beranekaragam.

Peran PET-CT dalam diagnosis KSH juga terbatas karena *uptake* *2-deoxy-2-[fluorine-18]Fluoro-D-Glucose* (FDG) oleh lesi KSH berhubungan dengan derajat diferensiasi KSH. *Uptake* FDG meningkat pada nodul KSH derajat tinggi (*high-grade*) dan sebaliknya *uptake* FDG menurun pada nodul derajat rendah (*low-grade*) sehingga kemampuan PET-CT untuk mendeteksi nodul KSH derajat rendah menurun. Sensitivitas FDG PET/CT untuk mendeteksi KSH bervariasi antara 50–65%.

2. Diagnosis Laboratorium

Alpha-Fetoprotein (AFP) dan *Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II* (PIVKA-II) adalah dua penanda tumor yang paling sering digunakan untuk mendiagnosis KSH. AFP adalah suatu glikoprotein yang disintesis oleh hati janin dan *yolk sac* selama proses embriogenesis. Dalam keadaan normal, AFP turun secara cepat setelah lahir dan tetap berada dalam kadar yang rendah seumur hidup. Kadar AFP yang rendah dalam darah orang dewasa disebabkan karena hilangnya kemampuan hepatosit matur untuk mensintesis AFP.

Setelah bertransformasi menjadi ganas, sel kanker hati dapat kembali memiliki kemampuan untuk mensintesis AFP.

Penggunaan AFP dalam praktik dapat dibagi dua, yaitu sebagai metode surveilans KSH dan sebagai metode diagnostik. Penggunaan AFP sebagai metode surveilans dapat dilihat pada sub-bab 3.4.3. Dalam suatu studi yang melibatkan 1000 pasien KSH, didapatkan bahwa 46% kasus KSH memiliki kadar AFP <20 ng/mL. Pada *cut-off* 20 ng/mL, AFP memiliki sensitivitas sebesar 41–65% dan spesifisitas sebesar 80–94% untuk mendiagnosis KSH. Dengan meningkatkan *cut-off* menjadi 200 ng/mL, spesifisitas AFP untuk mendiagnosis KSH dapat meningkat hingga 100%, namun sensitivitasnya turun hingga 20%. Penggunaan *cut-off* 200 ng/mL untuk skrining tidak direkomendasikan karena hampir 80% kasus KSH akan luput terdiagnosis pada *cut-off* ini.

Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) atau dikenal juga dengan sebutan *Des- Γ -Carboxy-Prothrombin* (DCP) adalah suatu bentuk protrombin abnormal yang diinduksi oleh *vitamin K absence or antagonist-II*. PIVKA-II pertama kali ditemukan pada tahun 1963 oleh Hemker dkk dan dilaporkan pertama kali sebagai penanda tumor pada pasien KSH pada tahun 1984 oleh Liebman dkk. Protrombin normal disintesis oleh sel hati melalui jalur *vitamin K-dependent- γ -glutamylcarboxylation* sebagai modifikasi pasca translasi. Pada KSH, enzim *γ -glutamylcarboxylase* bekerja tidak efisien sehingga prekursor protrombin tidak dikonversi menjadi protrombin normal sehingga terjadi sintesis PIVKA-II. Defisiensi vitamin K juga menjadi salah satu faktor yang menyebabkan terbentuknya PIVKA-II karena aktivitas katalitik enzim *γ -glutamylcarboxylase* juga tergantung pada vitamin K. Kadar vitamin K pada jaringan KSH ditemukan lebih rendah secara signifikan pada jaringan KSH dibandingkan dengan jaringan non-kanker.

Berdasarkan meta-analisis yang dilakukan oleh Tateishi dkk pada tahun 2007, nilai *cut-off* yang optimal untuk AFP adalah 200 ng/mL dan untuk PIVKA-II adalah 40 mAU/mL untuk dapat menghasilkan nilai *likelihood ratio* yang lebih baik bila dibandingkan dengan nilai *cut-off* AFP 20 ng/mL dan PIVKA-II 100 mAU/mL. Pada meta-analisis ini, studi yang diikutsertakan adalah studi yang mengikutsertakan pasien

KSH dengan ukuran tumor ≤ 5 cm dan pasien hepatitis kronik atau sirosis hati sebagai kontrol.

3. Diagnosis Patologi

KSH merupakan tumor ganas primer hati yang tersusun atas sel epitelial dengan diferensiasi sel hati. Apabila ditemukan nodul yang tidak memberikan gambaran khas pada pencitraan, diperlukan pemeriksaan lanjutan berupa biopsi nodul untuk menegakkan diagnosis. Diagnosis patologi direkomendasikan untuk semua nodul yang terjadi pada hati non-sirotik atau sirotik yang memberikan gambaran pencitraan atipikal atau inkonklusif. Nodul pada hati dapat merupakan suatu nodul regeneratif jinak (*large regenerative nodule*), *benign hepatocellular tumor* (adenoma sel hati, *focal nodular hyperplasia*) *Low-Grade Dysplastic Nodules* (LGDN), *High-Grade Dysplastic Nodules* (HGDN), Karsinoma Sel Hati (KSH)/*Hepatocellular Carcinoma* (HCC), tumor ganas sistem bilier atau metastasis.

Kesulitan untuk menegakkan diagnosis KSH berdasarkan pemeriksaan patologi anatomik umumnya terjadi pada nodul berukuran kecil atau pada morfologi yang tidak khas dan pada KSH berdiferensiasi buruk. KSH berukuran kecil yaitu berukuran diameter ≤ 2 cm dibagi menjadi KSH awal (*Early Hepatocellular Carcinoma/eHCC*) dan KSH berukuran kecil dan progresif (*Small Progressed Hepatocellular Carcinoma/Small pHCC*). Perbedaan gambaran eHCC dengan *small pHCC* dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Gambaran *Early HCC* (eHCC) dan *Small Progressed HCC* (*Small pHCC*)

Gambaran	eHCC	Small pHCC
Batas atau tepi secara makroskopik	Tidak tegas	Tegas
Pola pertumbuhan	Menggantikan (<i>replacing</i>)	Ekspansif/infiltratif
Kapsul	Tidak ada	Sering ditemukan (>50%)
Diferensiasi	Baik	Baik-sedang
Steatosis	Sering (hingga 40%)	Jarang
Portal tracts	Bisa ditemukan tapi jarang	Tidak ada
Sinusoidal capillarization	Tersebar/densitas rendah	Difus/densitas tinggi

Gambaran	eHCC	Small pHCC
Invasi stroma	Fokal/Tidak jelas	Jelas
Morfologi	Gambaran morfologi mirip dengan gambaran non tumor (pembesaran kecil), namun terdapat peningkatan densitas sel atau atipia. Atipia sel dan struktural minimal (pembesaran besar), memerlukan kehati-hatian dalam membedakannya dengan HGDN	Atipia sel dan struktural lebih berat daripada eHCC. Dapat ditemukan pola <i>nodule in nodule</i> ketika timbul pada eHCC atau HGDN

High Grade Dysplastic Nodule (HGDN)

Membedakan eHCC dengan nodul displastik *high grade* secara morfologi sulit terutama pada spesimen biopsi. Displastik nodul umumnya berukuran 5–15 mm, ditemukan pada hati sirotik dan umumnya diidentifikasi secara radiologik pada program surveilans atau pada pemeriksaan makroskopik dari spesimen reseksi atau *explant*. KSH berdiferensiasi baik juga dapat sulit secara morfologi dibedakan dengan nodul jinak seperti adenoma sel hati, *focal nodular hyperplasia* atau *regenerative nodule*. Pemeriksaan imunohistokimia dapat membantu dalam menentukan keganasan. Gambaran morfologi dan pemeriksaan imunohistokimia yang dapat membantu dalam membedakan nodul displastik dan KSH dapat dilihat pada Tabel 5.

Adenoma sel hati (*Hepatocellular Adenoma/HCA*) memiliki berbagai sub tipe dengan gambaran klinis, morfologi dan imunohistokimia yang berbeda. Beberapa diantaranya memiliki resiko tinggi keganasan seperti pada sub tipe *b-Catenin Activated* (b-HCA) dan *b-Catenin Activated Inflammatory* (b-IHCA). Penentuan sub tipe memerlukan pemeriksaan imunohistokimia, seperti pada sub tipe b-HCA memiliki positifitas pemeriksaan imunohistokimia *b-catenin* di inti dan overekspresi *glutamine synthetase*. Penebalan lempeng sel hati, *pseudogland*, *small cell change*, mitosis dan hilangnya/fragmentasi retikulin lebih mengarah suatu KSH (sebagai perhatian retikulin dapat menghilang pada kondisi steatosis). Imunohistokimia seperti *glypican-*

3 atau HSP70 yang overekspresi lebih mengarah suatu keganasan, namun sebagian besar tidak dapat membantu untuk membedakan adenoma sel hati dengan KSH.

Membedakan KSH dengan tumor ganas primer hati lain seperti kolangiokarsinoma, *combined hepatocellular-cholangiocarcinoma* dan dengan metastasis tumor ganas organ lain akan sulit hanya berdasarkan morfologi saja terutama pada KSH yang berdiferensiasi buruk. KSH juga memiliki gambaran morfologi yang *overlapping* dengan beberapa tumor jenis tertentu seperti tumor neuroendokrin. Pada kondisi ini, pemeriksaan imunohistokimia diperlukan dalam penentuan jenis KSH. Berbagai jenis antibodi yang dapat membantu dalam menentukan diferensiasi sel hati dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 5. Gambaran histopatologik dan penanda imunohistokimia pada nodul displastik dan *early* HCC

Gambaran Histopatologik dan Penanda Diagnostik	LGDN	HGDN	Early HCC
Morfologi Sel			
<i>Small cell change</i>	—	+	+
<i>Large cell change</i>	±	±	—
<i>Foci with clonal appearance</i>	±	+	+
Pola Pertumbuhan			
Peningkatan densitas sel dibandingkan sel parenkim hati normal disekitarnya	<1,3 kali	1.3–2 kali	>2 kali
Pseudoglandular/asinar	—	±	+
Perubahan Arsitektur			
<i>Portal tracts</i>	Ada	Ada	Seringkali hilang
Retikulin	Intak	Intak	Umumnya minimal menghilang fokal
<i>Unpaired (non triadal) arteries dan sinusoidal capillarization (CD34)</i>	±	±	+
Tambahan Penanda Diagnostik			
Invasi stroma dan hilangnya reaksi duktular (CK7/CK19)	—	—	±
Overekspresi (≥2 dari penanda <i>glypican 3, HSP70, glutamine synthetase</i>)	—	—	+ (sebagian besar)

Gambaran Histopatologik dan Penanda Diagnostik	LGDN	HGDN	Early HCC
			(sensitifitas 72%)
Pertumbuhan <i>nodule in nodule</i>	—	—	±

—, Tidak ada; ±, bisa ada namun tidak selalu dapat di deteksi pada biopsi; +, Ada dan umumnya dapat dideteksi pada biopsi; *High Grade Dysplastic Nodule* (HGDN), *Low Grade Dysplastic Nodule* (LGDN)

Tabel 6. Biomarker diagnostik untuk diferensiasi karsinoma sel hati

Marker	Pola Pulasan	Sensitifitas	Keterangan
Arginase-1 (ARG1)	Sitoplasmik dan inti	45-95%	Kadang dapat negatif pada KSH berdiferensiasi baik dan lebih unggul mengidentifikasi KSH berdiferensiasi buruk dibandingkan Hep Par-1
Hep Par-1	Sitoplasmik	70-85%	Lebih unggul daripada ARG1 dalam mengidentifikasi KSH berdiferensiasi baik
<i>Polyclonal</i> CEA	Kanalikular	45-80%	
CD10	Kanalikular	50-75%	
AFP	Sitoplasmik	30%	Seringkali negatif pada KSH berdiferensiasi baik

Sensitifitas pulasan tergantung pada derajat tumor, penyakit hati yang mendasari, ada atau tidaknya sirosis dan morfologi atau subtype dari KSH. Spesifisitas pulasan memerlukan korelasi dengan gambaran morfologik.

Terdapat subtype KSH yaitu *fibrolamellar carcinoma* dengan frekuensi ±5% dari KSH yang timbul pada hati non sirotik dan umumnya ditemukan pada usia <35 tahun. Karsinoma fibrolamellar memiliki gambaran morfologi berbeda dengan gambaran morfologi klasik KSH, menunjukkan sarang-sarang dan lembaran sel tumor poligonal dengan inti vesikuler dan anak inti yang mencolok dengan sitoplasma onkositik disertai stroma fibrosa yang terdiri atas kolagen yang paralel dan lamelar. Pemeriksaan imunohistokimia CK7 dan CD68 umumnya positif pada subtype tumor ini.

Biopsi nodul dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu biopsi aspirasi jarum halus/ *Fine Needle Aspiration* (FNA) atau biopsi *core*. Terdapat

perbedaan jenis spesimen yang didapatkan pada kedua metode diatas. Pada metode biopsi *core*, spesimen yang didapatkan merupakan jaringan (histopatologi), sedangkan pada metode FNA merupakan sel-sel yang terlepas (sitologi). Oleh karena itu FNA memiliki keterbatasan dalam menilai arsitektur jaringan dan gambaran transformasi antara jaringan non tumor dan tumor serta keterbatasan material untuk pemeriksaan lanjutan imunohistokimia. Panel imunohistokimia untuk tumor ganas lain tetap dapat dilakukan, *in case by case basis*, untuk mengeksklusi tumor ganas lain.

Gambaran khas KSH pada CT-scan atau MRI tiga fase adalah gambaran hipervaskular pada fase arterial dan *washout* pada fase vena atau *delayed*. Apabila didapatkan gambaran yang tidak khas, maka diperlukan pemeriksaan lanjutan berupa biopsi *core* atau pemeriksaan MRI dengan kontras *Gadolinium Ethoxybenzyl Dimeglumine* (Gd-EOB-DTPA) atau pemeriksaan *Contrast-Enhanced Ultrasonography* (CEUS). (Rekomendasi A1)

Kriteria LI-RADS sebaiknya digunakan dalam mengklasifikasi suatu nodul atau lesi yang tampak pada CT scan atau MRI tiga fase. (Rekomendasi A1)

Pemeriksaan patologi anatomik direkomendasikan untuk nodul hati yang secara klinik dan radiologik inkonklusif atau terdapat ketidaksesuaian. Pemeriksaan lanjutan imunohistokimia direkomendasikan pada kasus yang diagnosis nya tidak bisa ditegakkan hanya berdasarkan pemeriksaan histopatologik saja. Jenis-jenis antibodi yang digunakan pada pemeriksaan imunohistokimia disesuaikan dengan gambaran morfologi tumor dan derajat keganasan tumor. (Rekomendasi A1)

F. Penilaian Stadium Karsinoma Sel Hati

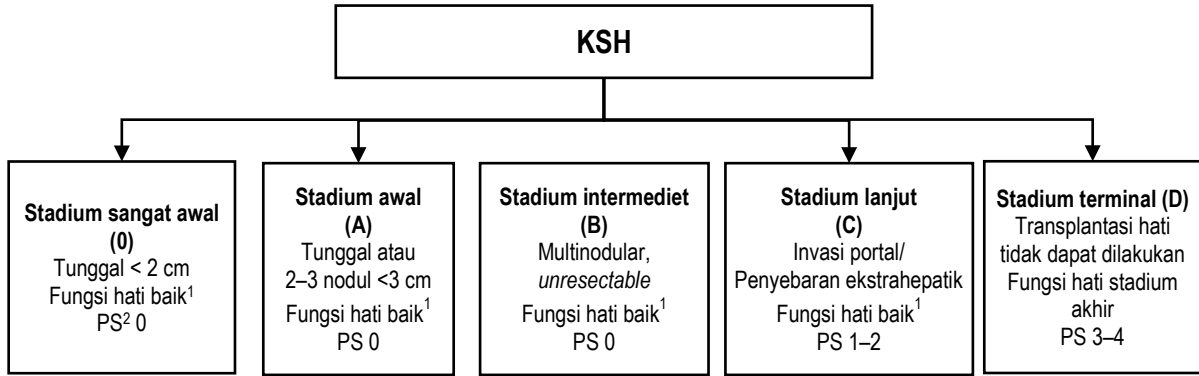
Penilaian stadium Karsinoma Sel Hati (KSH) tidak sama seperti penilaian kanker lain yang umumnya menggunakan sistem TNM (*tumor, node, metastasis*). Hal ini disebabkan karena selain ekstensi tumor, penyakit hati yang mendasari juga turut berperan dalam menentukan prognosis pasien. Sebagai contoh, KSH berukuran 5 cm yang ditemukan pada pasien sirosis hati dekompensata akan memiliki prognosis yang berbeda dibandingkan dengan KSH berukuran 5 cm yang ditemukan pada pasien non-sirotik atau pasien sirosis kompensata. Dengan demikian,

sistem pembagian stadium KSH yang ideal adalah sistem yang mengikutsertakan penilaian ekstensi tumor sekaligus derajat fungsi hati. Saat ini sistem yang mengakomodasi ekstensi tumor dan derajat fungsi hati adalah sistem *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) (Gambar 2). Komponen yang dinilai dalam sistem ini adalah ekstensi tumor, gejala konstitusional atau *performance status* (Tabel 7), dan derajat fungsi hati (Tabel 8).

Sistem ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 1999 lalu mengalami evolusi berupa penambahan stadium dan penambahan strategi terapi untuk setiap stadium. Pada tahun 2003, dilakukan penambahan stadium 0 (stadium sangat awal) dan penambahan kemoembolisasi untuk stadium BCLC B (stadium menengah). Lalu pada tahun 2008, sorafenib ditambahkan sebagai terapi lini pertama pada stadium BCLC C (stadium lanjut).

Adapun, konsensus ini mengadopsi sistem BCLC dalam hal pembagian stadium, namun tidak mengadopsi sistem ini dalam hal strategi terapi karena KSH bersifat heterogen. Pasien pada stadium yang sama, khususnya stadium BCLC B, dapat memiliki prognosis dan respons terapi yang berbeda, tergantung pada jumlah nodul, ukuran nodul, serta derajat fungsi hati. Oleh karena itu, konsensus ini mengadopsi algoritma tata laksana yang dianut oleh APASL dengan sedikit modifikasi (Gambar 3). Algoritma terapi ini diharapkan mempermudah dokter untuk menentukan kapan harus merujuk pasien KSH ke pusat kesehatan yang lebih tinggi untuk mendapatkan terapi lebih lanjut. Adapun pembagian stadium tetap dilakukan berdasarkan sistem BCLC dengan tujuan untuk menentukan prognosis dan menyeragamkan sistem stadium yang digunakan untuk penelitian di bidang KSH.

Sistem stadium <i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i> (BCLC) direkomendasikan untuk digunakan dalam praktik sehari-hari untuk memprediksi prognosis pasien KSH. (Rekomendasi A1)
--



Gambar 2. Sistem stadium BCLC

”Fungsi hati baik” berarti *Child-Pugh* A tanpa asites atau gangguan lain yang dapat menghambat tercapainya luaran yang optimal. Fungsi hati yang baik diperlukan untuk mencapai luaran terapi yang optimal. Hal tersebut merupakan prasyarat untuk semua jenis terapi, kecuali transplantasi hati yang terutama ditujukan untuk pasien dengan fungsi hati dekompenata. ²PS merujuk pada adanya perubahan kapasitas fungsional sehari-hari yang disebabkan oleh adanya tumor (dinilai oleh dokter berdasarkan klasifikasi *The Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pada Tabel 3). *Child-Pugh*: klasifikasi derajat gangguan fungsi hati berdasarkan skor *Child-Pugh* (lihat Tabel 4). *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), *Performance Status* (PS).

Tabel 7. Skala *Performance Status* Berdasarkan Klasifikasi *The Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Nilai	Deskripsi
0	Aktivitas normal
1	Terdapat gejala, namun hampir sepenuhnya mandiri dalam melakukan aktivitas sehari-hari
2	<50% waktu dalam satu hari dihabiskan di tempat tidur
3	Perlu berada di tempat tidur selama >50% waktu dalam satu hari
4	Tidak dapat beranjak dari tempat tidur
5	Meninggal

Tabel 8. Sistem Klasifikasi *Child-Pugh*

Faktor	Satuan	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Bilirubin serum	mg/dL	<2	2 – 3	>3
Albumin serum	g/dL	>3,5	3-3,5	<3
Masa protrombin	Pemanjangan detik dibandingkan dengan nilai kontrol	0-4	4-6	>6
	INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3
Asites		Tidak ada	Mudah dikendalikan	Sulit dikendalikan
Ensefalopati hepatic		Tidak ada	Minimal	Berat

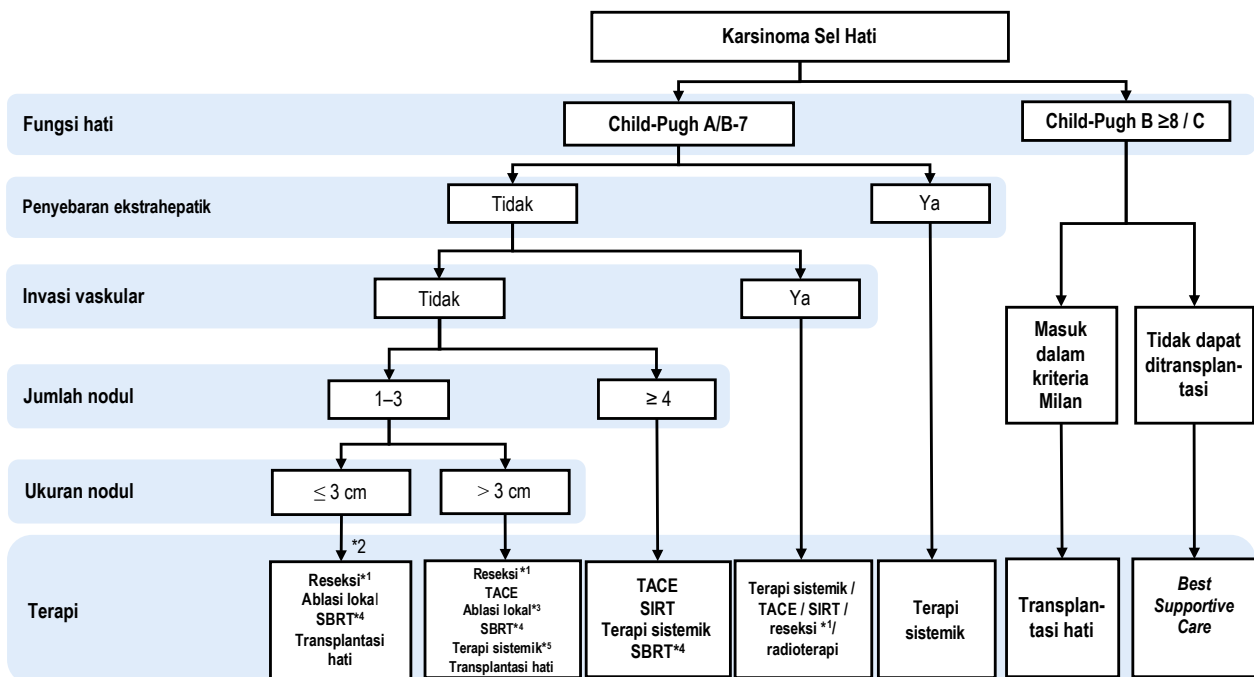
Keterangan: Skor 5-6: *Child-Pugh* A, 7-9: *Child-Pugh* B, dan 10 – 15: *Child-Pugh* C, *International Normalized Ratio* (INR).

G. Algoritma Tata Laksana Karsinoma Sel Hati

Modalitas terapi Karsinoma Sel Hati (KSH) meliputi terapi yang bersifat kuratif dan terapi yang bersifat paliatif. Terapi yang berpotensi kuratif adalah reseksi, transplantasi hati, dan ablasi. Terapi yang bersifat paliatif adalah *Transarterial Chemoembolization* (TACE), *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT), *External Beam Radiation Therapy* (EBRT), *Selective Internal Radiation Therapy* (SIRT), dan terapi sistemik. Dalam menentukan terapi KSH, terdapat beberapa tahap yang dapat dilihat pada Gambar 3. Pilihan modalitas terapi KSH ditentukan berdasarkan derajat fungsi hati, *Performance status*, dan beban tumor yang meliputi penyebaran ekstrahepatik, invasi vaskular, jumlah nodul, dan ukuran nodul. Syarat ECOG 0–1 harus terpenuhi untuk terapi surgikal dan lokoregional dan syarat ECOG 0–2 harus terpenuhi untuk terapi sistemik. Tata laksana KSH sebaiknya dibicarakan dalam tim multidisiplin agar dapat memperoleh gambaran menyeluruh mengenai kondisi pasien dan pilihan terapi dapat disesuaikan berdasarkan kondisi pasien. Keterbatasan dalam fasilitas dan sumber daya merupakan sesuatu yang tidak dapat dihindari, namun algoritma ini disusun berdasarkan bukti-bukti terbaru.

Pilihan modalitas terapi KSH ditentukan berdasarkan derajat fungsi hati, *performance status*, dan beban tumor yang meliputi penyebaran ekstrahepatik, invasi vaskular, jumlah nodul, dan ukuran nodul. (Rekomendasi A1)

Tata laksana KSH sebaiknya dibicarakan dalam tim multidisiplin agar dapat memperoleh gambaran menyeluruh mengenai kondisi pasien dan pilihan terapi dapat disesuaikan berdasarkan kondisi pasien. (Rekomendasi C1)



Gambar 3. Algoritma Tata Laksana Karsinoma Sel Hati.

Penentuan jenis terapi sebaiknya dilakukan oleh tim multidisiplin. Syarat ECOG 0–1 harus terpenuhi untuk terapi surgical dan lokoregional dan ECOG 0–2 untuk terapi sistemik. *1Bila pasien direncanakan untuk hepatektomi, sebaiknya dilakukan penilaian derajat kerusakan hati, antara lain dengan mengukur *indocyanine green 15-min retention rate*. *2 Untuk KSH soliter, reseksi direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dan ablasi lokal sebagai terapi lini kedua. *3Ablasi (RFA atau MWA) masih dapat dikerjakan pada nodul yang berukuran ≤ 5 cm *4Bila tidak dapat dilakukan reseksi atau ablasi lokal atau TACE *5Bila beban tumor $>50\%$ massa hati, *External Beam Radiation Therapy* (EBRT), *Radiofrequency Ablation* (RFA), *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT), *Selective Internal Radiation Therapy* (SIRT), *Transcatheter Arterial Chemoembolization* (TACE).

Keterangan gambar:

Tahap pertama adalah menentukan derajat fungsi hati yang dinilai dengan sistem klasifikasi *Child-Pugh* (Tabel 8). Pasien dengan gangguan fungsi hati yang berat (*Child-Pugh* C atau B dengan skor 8 atau lebih) dan memiliki tumor dengan karakteristik melampaui kriteria Milan (tumor tunggal <5 cm atau ≤ 3 nodul dengan ukuran masing-masing ≤ 3 cm), dianjurkan untuk diberikan terapi suportif saja karena mortalitas jangka pendek kelompok ini tinggi. Apabila pasien dengan klasifikasi *Child-Pugh* C memiliki tumor yang masih berada dalam kriteria KSH serta tidak terdapat penyebaran ekstrahepatik, maka pasien dapat disarankan untuk menjalani transplantasi hati. Perlu diingat bahwa program transplantasi hati berbiaya amat besar dan hanya dapat dilakukan pada beberapa rumah sakit yang memiliki tim multidisiplin dan terlatih. Oleh karena itu, pasien yang memenuhi kriteria transplantasi hati harus dibicarakan terlebih dahulu dalam tim multidisiplin. Apabila diputuskan untuk dilakukan transplantasi hati, namun pasien masih menunggu dalam waktu yang cukup lama, maka TACE dapat dilakukan secara superselektif dan menggunakan zat kemoembolan yang tepat sesuai dengan ukuran tumor. TACE sebagai *bridging therapy* untuk transplantasi hati juga dapat dipertimbangkan, namun harus dibicarakan terlebih dahulu dalam tim multidisiplin. SBRT juga dapat menjadi salah satu alternatif *bridging therapy* untuk transplantasi hati, selain RFA dan TACE.

Apabila pasien memiliki fungsi hati yang cukup baik (klasifikasi *Child-Pugh* A atau B dengan skor 7), maka langkah selanjutnya adalah menentukan adanya penyebaran ekstrahepatik. Mayoritas metastasis ekstrahepatik ditemukan pada KSH multipel yang terdapat pada lebih dari satu lobus hati atau KSH yang sudah menginvasi cabang utama vena porta atau vena hepatica. Tiga lokasi metastasis yang paling sering ditemukan adalah paru, Kelenjar Getah Bening (KGB) intra-abdominal, dan tulang. Metastasis pada paru dapat ditentukan dengan pemeriksaan rontgen toraks atau CT-scan toraks, sedangkan untuk mengetahui metastasis pada tulang, perlu dilakukan pemeriksaan *bone scan*. Metastasis pada KGB intra-abdominal dapat ditentukan melalui pemeriksaan CT-scan atau MRI abdomen tiga fase pada saat menentukan diagnosis KSH. Pemeriksaan untuk mencari metastasis harus dilakukan pada pasien KSH yang direncanakan untuk menjalani transplantasi hati atau reseksi. Adapun untuk pasien KSH yang tidak direncanakan untuk transplantasi hati atau reseksi, pemeriksaan untuk mencari metastasis dilakukan apabila terdapat gejala yang

mencurigakan. Apabila didapatkan penyebaran ekstrahepatik, maka terapi pilihan yang dianjurkan adalah terapi sistemik. Radioterapi paliatif dapat diberikan sesuai indikasi. Pilihan terapi sistemik lini pertama saat ini adalah sorafenib, lenvatinib, atau kombinasi atezolizumab dan bevacizumab. Apabila dengan terapi sistemik lini pertama, terjadi progresifitas penyakit, maka pilihan berikutnya adalah regorafenib, cabozantinib, ramucirumab, nivolumab, pembrolizumab, atau kombinasi nivolumab dan ipilimumab.

Langkah selanjutnya adalah menentukan invasi vaskular yang merupakan trombus pada vena porta atau vena kava inferior yang ditemukan pada pemeriksaan *imaging*. Invasi vaskular merupakan prediktor yang kuat untuk prognosis yang buruk. Apabila didapatkan invasi vaskular, maka dapat diberikan terapi sistemik dengan pilihan lini pertama dan lini kedua sama seperti di atas. Pasien juga dapat diberikan SBRT apabila volume hepar normal masih mencukupi (>700 cc) dengan status fungsional hepar yang masih bagus (*Child-Pugh* B-7 atau lebih kecil). Pemberian radiasi eksterna (EBRT) dengan teknik konvensional (3D CRT/IMRT) juga dapat dipertimbangkan untuk PVTT, dengan tetap memperhatikan volume liver dan status fungsional hepar. Apabila pasien tidak dapat diberikan terapi sistemik atau SBRT, maka terapi lini kedua adalah *Transarterial Radioembolization* (TARE) atau disebut juga *Selective Intra-Arterial Radiation Therapy* (SIRT). Apabila invasi vaskular tidak mengenai cabang vena porta utama dan tumor masih resektabel, reseksi dapat dipertimbangkan, namun dianjurkan agar kasus tersebut dibicarakan dahulu dalam tim multidisiplin.

Apabila tidak didapatkan invasi vaskular dan fungsi hati masih baik (*Child-Pugh* A atau B-7), langkah berikutnya adalah menilai jumlah nodul. Apabila nodul berjumlah empat buah atau lebih, maka terapi lini pertama yang diberikan adalah *Transarterial Chemo-Embolization* (TACE) atau kombinasi TACE – SBRT, sedangkan terapi alternatifnya adalah SBRT saja atau SIRT atau terapi sistemik dengan pilihan sama seperti di atas. Berdasarkan hasil dari empat metaanalisis dari studi retrospektif, dikatakan bahwa kombinasi TACE dan SBRT memberikan hasil kesintasan hidup yang secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan monoterapi TACE atau SBRT saja.

Dalam hal kombinasi antara TACE dan SBRT, belum terdapat panduan yang tegas terkait mana yang harus dilakukan terlebih dahulu, maupun jarak waktu diantara TACE atau SBRT dalam kasus HCC *unresectable*.

Dalam sebuah panduan konsensus multidisiplin di Cina untuk KSH dengan trombus tumor pada vena porta disebutkan bahwa efek fungsi hati didapatkan lebih baik pada pasien yang menerima radiasi terlebih dahulu dibandingkan dengan TACE, dengan hasil luaran yang sama, sehingga disarankan untuk dilakukan SBRT terlebih dahulu. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kang dkk dan Li dkk. Pada penelitian Li dkk., didapatkan hasil kelompok RT-TACE mengalami penurunan fungsi hati yang signifikan lebih rendah, 9.5% vs 33.3% dibandingkan kelompok TACE-RT, $p < 0.044$. Interval waktu diantara kedua prosedur umumnya dilakukan tidak melebihi dari 1 bulan. Adapun, belum dapat ditentukan kriteria pasien KSH yang sebaiknya dilakukan kombinasi TACE-SBRT dan kriteria pasien KSH yang sebaiknya dilakukan TACE saja. Oleh karena itu, penentuan terapi sebaiknya dilakukan dalam tim multidisiplin.

Apabila nodul berjumlah ≤ 3 buah dan berukuran ≤ 3 cm, pilihan terapi adalah reseksi atau ablasi lokal atau transplantasi hati. Reseksi diutamakan pada pasien non-sirotik atau pasien sirosis hati *Child-Pugh A* dengan cadangan fungsi hati yang masih memungkinkan untuk dilakukan reseksi. Adapun ablasi lokal dapat berupa ablasi *Radiofrequency Ablation* (RFA) atau injeksi etanol perkutan/*Percutaneous Ethanol Injection* (PEI) atau *Microwave Ablation* (MWA) dan diutamakan pada pasien dengan sirosis hati. Pada nodul berukuran < 2 cm, RFA dan PEI dapat memberikan respons komplit pada $> 90\%$ dengan prognosis jangka panjang yang baik, namun pada nodul berukuran > 2 cm, RFA lebih dipilih dibandingkan injeksi etanol. Pada pasien yang tidak memungkinkan untuk dilakukan reseksi, RFA, maupun injeksi etanol karena beberapa sebab, seperti lokasi tumor, terapi alternatif adalah SBRT yang memberikan luaran kontrol lokal efektif dengan toksisitas yang serupa. Penjelasan lebih lanjut mengenai teknik dapat dilihat pada sub bab radioterapi.

Pada kelompok nodul berjumlah ≤ 3 buah dan berukuran > 3 cm, apabila pasien memiliki nodul berukuran besar, tunggal, fungsi hati *Child-Pugh A* dengan skor 5, pilihan terapi lini pertama adalah reseksi. Pada tumor berukuran > 3 cm, ablasi dengan metode RFA atau *microwave ablation* (MWA) dianjurkan untuk dikombinasi dengan TACE untuk mendapatkan kontrol lokal tumor dan kesintasan yang lebih baik (lihat sub-bab ablasi lokal). SBRT juga dapat menjadi terapi alternatif yang efektif terhadap RFA untuk tumor berukuran > 3 cm, terutama pada lokasi subfrenik (khususnya segmen 8) dan tumor yang mengalami progresi setelah TACE. Untuk pasien

dengan nodul >3 buah, berukuran >5–6 cm, *Child-Pugh* A atau B7, TACE dengan atau tanpa kombinasi dengan SBRT menjadi pilihan pertama. Perkembangan bukti penelitian berdasarkan hasil metaanalisis studi retrospektif dalam 5 tahun terakhir mengarah pada terapi kombinasi TACE dan SBRT yang memberikan manfaat lebih baik (kesintasan dan kontrol lokal) dibandingkan dengan monoterapi TACE atau SBRT saja. Adapun, perlu diingat bahwa pada tumor berukuran >10 cm, keberhasilan TACE menjadi lebih rendah. Terapi sistemik dapat menjadi alternatif pada kelompok pasien yang memiliki kontraindikasi absolut atau relatif terhadap TACE dan/atau SBRT atau pasien yang mengalami progresifitas pasca TACE dan/atau SBRT.

1. Reseksi

Reseksi hati merupakan terapi kuratif utama untuk KSH. Sama seperti terapi surgikal untuk kanker lain, reseksi surgikal tidak dapat dibandingkan dengan obat atau terapi konservatif pada manajemen KSH. Sayangnya, hanya kurang dari 30% pasien KSH yang merupakan kandidat yang sesuai untuk reseksi. Hal ini disebabkan karena seringkali pada saat terdiagnosis, sudah didapatkan lesi multipel yang terjadi pada penyakit hati kronik. Reseksi direkomendasikan sebagai terapi pilihan utama pada KSH non-sirotik. Reseksi yang dilakukan pada hati non-sirotik memiliki risiko rendah untuk menimbulkan komplikasi yang mengancam nyawa dan memberikan luaran yang baik.

Reseksi dan transplantasi hati dapat memberikan luaran terbaik, yaitu angka kesintasan lima tahun sebesar 60–80%, pada kandidat yang dipilih dengan seksama. Reseksi hati juga merupakan terapi terpilih pada KSH non-sirotik, khususnya apabila reseksi dapat dilakukan dengan risiko komplikasi mengancam nyawa yang rendah dan dapat memberikan luaran yang cukup baik (angka kesintasan lima tahun sebesar 30–50%). Reseksi hati lebih unggul dibandingkan RFA pada tumor berukuran >3 cm dalam hal memperbaiki kesintasan secara keseluruhan [*Hazard Ratio* (HR) = 1,41; 95% Interval Kepercayaan (IK), 1,06–1,89; $P=0,02$] dan kesintasan bebas rekurensi (*recurrence-free survival*) [HR = 1,41; 95% IK, 1,14–1,74; $P= 0,001$]. Akan tetapi, reseksi berhubungan dengan insidensi komplikasi terkait terapi yang lebih tinggi dibandingkan dengan RFA (rasio odds=0,12; 95% IK, 0,03–0,47; $P=0.002$).

Komponen terpenting yang menentukan morbiditas, mortalitas, dan luaran jangka panjang reseksi hati untuk KSH adalah seleksi pasien. Penentuan jenis terapi untuk KSH sangat tergantung pada stadium tumor dan status fungsional hati karena sebagian besar pasien KSH juga memiliki penyakit hati kronik. Apabila dibandingkan dengan ablasi perkutan atau TACE, reseksi memiliki risiko yang lebih tinggi karena turut menghilangkan parenkim hati yang masih berfungsi. Oleh karena itu, penilaian derajat keparahan sirosis hati dan cadangan fungsi hati memegang peran vital dalam menentukan kandidat yang cocok untuk dilakukan reseksi.

KSH yang memiliki diameter kurang dari 5 cm merupakan kandidat terbaik untuk dilakukan reseksi karena pada ukuran >5 cm, terdapat peningkatan risiko adanya nodul lain atau invasi vaskular yang mengakibatkan reseksi inkomplit. Meskipun demikian, terdapat data yang menunjukkan bahwa pasien dengan KSH berukuran besar dan soliter masih dapat dilakukan reseksi dan menghasilkan kesintasan jangka panjang yang cukup baik. Reseksi radikal dapat dipertimbangkan sebagai terapi pilihan pada (1) pasien dengan KSH soliter yang terletak pada bagian perifer, <30% jaringan rusak yang dinilai melalui MRI atau CT scan, atau >50% hipertrofi hati kompensatorik; (2) tidak ditemukan hipertensi portal atau hipertensi portal ringan; dan (3) tidak ada riwayat dekompensasi hati. Pada KSH multipel, reseksi masih dapat dipertimbangkan pada pasien dengan maksimal tiga nodul dan hanya melibatkan dua sampai tiga segmen hati yang berdekatan. Apabila nodul berjumlah lebih dari tiga, pertimbangan untuk reseksi harus dibahas dalam tim multidisiplin dan seluruh nodul harus berada pada lobus yang sama. Adapun pada beberapa pasien dengan tumor bilobar, kombinasi reseksi hati dan terapi ablasi masih dapat dipertimbangkan. Untuk mencapai hasil yang baik, reseksi KSH sebaiknya menggunakan prinsip reseksi anatomikal menurut Coinaud, yaitu mengangkat seluruh area yang diperdarahi oleh cabang portal sesuai lokasi tumor yang ingin dibuang dan dibatasi oleh vena-vena hepatica. Reseksi anatomikal dengan batas sayatan negatif 0 mm masih dapat diterima, sedangkan reseksi non anatomikal dengan batas sayatan negatif 0 mm memiliki kesintasan yang lebih buruk. Laparoskopi reseksi hati merupakan pilihan utama untuk reseksi hati minor seperti *left lateral*

sectionectomy. Namun, laparoscopi reseksi hati mayor sebaiknya hanya dikerjakan di pusat kesehatan yang berpengalaman.

Meskipun secara teknis nodul tumor dapat dieksisi dengan batas sayatan negatif, reseksi baru dapat dilakukan apabila terdapat jaringan hati sisa yang jumlahnya cukup untuk berfungsi dengan baik. Penilaian fungsi hati berdasarkan kriteria *Child-Pugh* merupakan metode yang paling sering digunakan. Pasien dengan *Child-Pugh A* tanpa asites dapat dilakukan reseksi hati dengan cukup aman. Parameter lain yang digunakan untuk menilai fungsi hati adalah skor *Model For End-Stage Liver Disease* (MELD) atau skor MELD-Na, kinetik *Indocyanine Green* (ICG), pengukuran *liver stiffness*, dan rasio kolinesterase/bilirubin. Penilaian cadangan fungsi hati dapat dilakukan dengan menggunakan pengukuran kecepatan retensi *Indo-Cyanine Green* (ICG) pada menit ke-15 (ICG15) Kecepatan retensi ICG pada menit ke-15 adalah rasio antara konsentrasi ICG 15 menit setelah injeksi dan konsentrasi awal (normal 0–10%). Pada pasien dengan sirosis, nilai batas kecepatan retensi ICG pada menit ke-15 yang dianggap aman untuk dilakukan reseksi hati adalah 10–20%. Risiko terjadinya gagal hati pasca hepatektomi meningkat signifikan pada pasien dengan derajat kekakuan hati di atas 12–14 kPa.

Variabel lain yang harus dinilai sebelum reseksi adalah ada tidaknya hipertensi portal dengan cara mengukur *Hepatic Venous Pressure Gradient* (HVPG). Dalam sebuah studi prospektif, 15 dari 29 pasien *Child-Pugh A* yang menjalani reseksi hati untuk KSH memiliki HVPG ≥ 10 mmHg, dan 11 di antaranya mengalami dekompensasi hati yang tidak dapat diatasi. Nilai HVPG < 10 mmHg berhubungan dengan kesintasan lima tahun yang lebih baik dibandingkan dengan HVPG ≥ 10 mmHg. Boleslawski dkk mendapatkan peningkatan HVPG sebelum reseksi berhubungan dengan disfungsi hati pasca operasi dan mortalitas 90 hari yang lebih tinggi, sedangkan tanda-tanda klinis hipertensi portal, yaitu varises esofagus, splenomegali, atau trombosit $< 100.000/\mu\text{L}$ tidak dapat memprediksi disfungsi hati atau mortalitas 90 hari. Hipertensi portal juga merupakan dasar pertimbangan seberapa luas hepatektomi dapat dilakukan (Gambar 4).

Apabila penilaian fungsi hati dengan ICG dan fasilitas pengukuran HVPG tidak tersedia, dapat digunakan penanda *surrogate* seperti adanya varises esofagus atau trombosit $< 100.000/\mu\text{L}$ yang

berhubungan dengan adanya splenomegali akibat hipertensi portal. Bila terdapat hiperbilirubinemia ringan, dapat dipertimbangkan reseksi selektif untuk mempertahankan fungsi dan volume liver sebanyak mungkin. Pendekatan lain apabila fasilitas lain tidak ada, adalah menggunakan klasifikasi *Child-Pugh*. Pasien dengan skor *Child-Pugh* ≤ 7 dapat dipertimbangkan untuk reseksi.

Variabel lain yang harus dinilai sebelum reseksi adalah derajat hepatektomi dan seberapa invasif operasi dilakukan. Reseksi hati dapat dilakukan secara konvensional (laparotomi terbuka/*open*) atau minimal invasive (tertutup: laparoskopik-robotik). Reseksi hati juga dapat dilakukan secara anatomik (pengangkatan secara sistematis area portal yang mengandung tumor dan daerah hepatis yang diperdarahi) atau non-anatomik. Derajat reseksi hati dapat direncanakan sebelum operasi dengan cara melakukan kalkulasi volume jaringan hati yang diangkat dan jaringan hati yang tersisa menggunakan CT/MRI, agar dapat disesuaikan dengan fungsi hati, derajat hipertensi portal, dan berat badan.

Kontraindikasi mutlak reseksi adalah adanya metastasis jauh, trombus vena porta utama, atau trombus vena kava inferior. Adanya nodul multipel atau invasi vaskular pada cabang vena porta utama juga berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. Angka mortalitas perioperatif penderita KSH yang menjalani reseksi hati di pusat-pusat kesehatan yang sering melakukan prosedur ini adalah kurang dari 5%. Adapun komplikasi perioperatif secara keseluruhan terjadi pada 30-40% kasus dengan komplikasi serius, seperti gagal hati, perdarahan pasca operasi, dan kebocoran empedu terjadi pada kurang dari 5% pasien. Komplikasi yang lebih sering terjadi adalah komplikasi yang lebih ringan seperti asites, infeksi luka operasi, dan pneumonia.

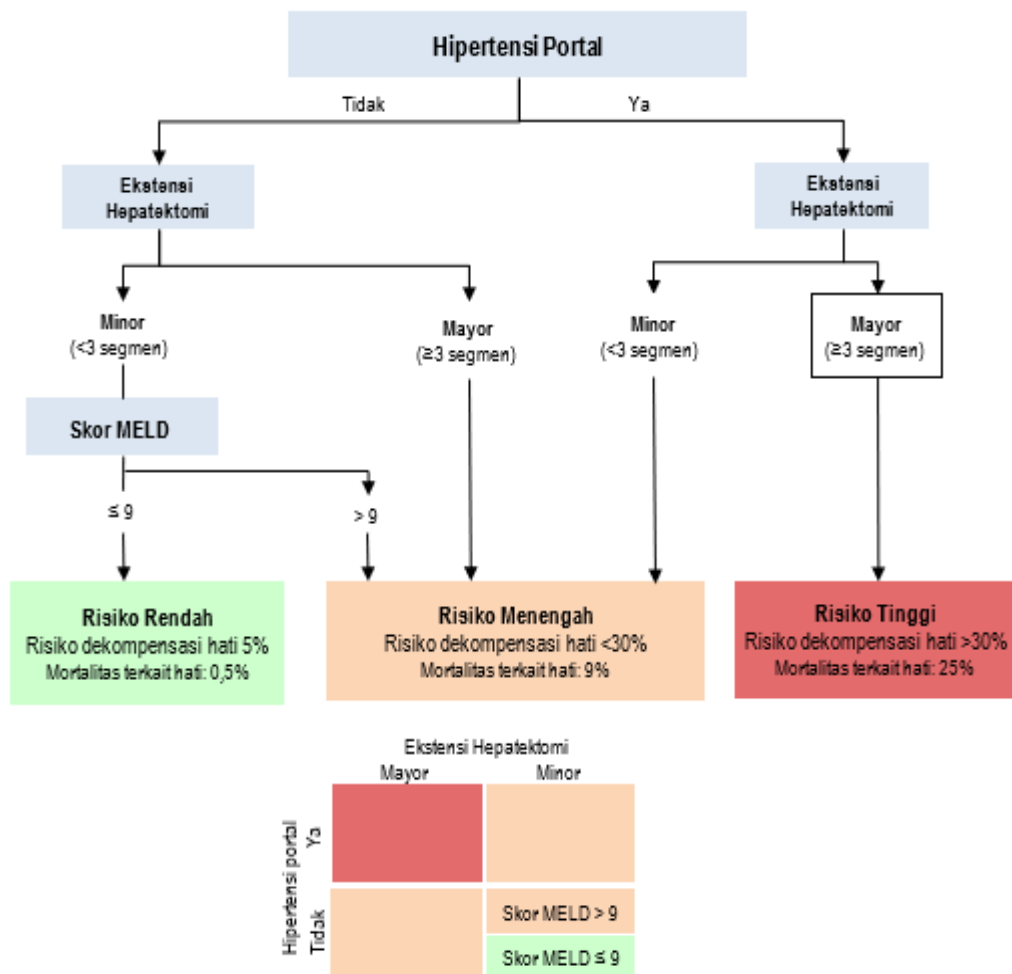
Reseksi adalah terapi lini pertama pada pasien dengan tumor soliter dan fungsi hati yang masih baik, serta tidak ada hipertensi portal, yang didefinisikan sebagai gradien tekanan vena hepatis ≤ 10 mmHg atau trombosit ≥ 100.000 . (Rekomendasi B1)

Prinsip reseksi anatomis direkomendasikan untuk diaplikasikan. (Rekomendasi C2)

Pada tumor berukuran besar (>5 cm), reseksi dapat dipertimbangkan sebagai terapi pilihan pada (1) pasien dengan KSH soliter yang terletak pada bagian perifer, <30% jaringan rusak yang dinilai melalui MRI atau CT scan, atau >50% hipertrofi hati kompensatorik; (2) tidak ditemukan hipertensi portal atau hipertensi portal ringan; dan (3) tidak ada riwayat dekompensasi hati. (Rekomendasi C2)

Pada tumor multifokal, reseksi masih dapat dipertimbangkan pada pasien dengan maksimal tiga nodul dan hanya melibatkan 2–3 segmen hati yang berdekatan, atau pada pasien dengan hipertensi portal ringan yang tidak dapat dilakukan transplantasi hati. (Rekomendasi C2)

Terapi neo-ajuvan atau terapi ajuvan pada pasien yang dilakukan reseksi (atau ablasi lokal) masih dalam penelitian. (Rekomendasi C2)



Gambar 4. Penilaian multi-parametrik risiko dekompensasi hati pasca reseksi hati pada sirosis.

Keterangan: risiko dekompensasi hati ditentukan oleh hipertensi portal, luas reseksi, dan fungsi hati.

2. Transplantasi Hati

Transplantasi hati ortotopik secara teori merupakan terapi kuratif terbaik untuk pasien KSH karena dapat mencapai batas reseksi terluas untuk kanker hati, mengganti hati yang tersisa yang masih memiliki risiko untuk mengalami keganasan, dan mengembalikan fungsi hati. Pada KSH stadium lanjut, transplantasi hati memberikan hasil yang kurang baik dengan angka kesintasan lima tahun hanya sebesar 20% karena insidensi rekurensi tumor tumor yang tinggi. Hal ini diperkirakan terjadi akibat sel-sel tumor masuk ke sirkulasi karena ukuran KSH yang besar. Sebaliknya, transplantasi hati merupakan terapi yang efektif untuk pasien KSH stadium awal yang menderita sirosis hati lanjut (*Child-Pugh B atau C*).

Kriteria yang sering digunakan untuk menentukan kandidat transplantasi hati adalah kriteria Milan, yaitu pasien dengan nodul KSH soliter berukuran kurang dari 5 cm atau nodul KSH berjumlah ≤ 3 nodul dengan ukuran masing-masing ≤ 3 cm, tanpa disertai gambaran invasi vena atau metastasis jauh secara radiologis. Pasien yang memenuhi kriteria tersebut memiliki angka kesintasan empat tahun mencapai 75% dengan rekurensi kurang dari 15%. Meskipun kriteria Milan merupakan panduan yang praktis untuk melakukan seleksi transplantasi hati, kriteria ini dianggap terlalu ketat sehingga beberapa pusat transplantasi di dunia melakukan penelitian dengan kriteria yang lebih luas agar lebih banyak pasien yang dapat ditransplantasi.

Kriteria *The University of Southern California* (Kriteria UCSF) menyebutkan bahwa pasien dengan tumor soliter berukuran $\leq 6,5$ cm atau ≤ 3 nodul dengan diameter terbesar $\leq 4,5$ cm dan total diameter tumor ≤ 8 cm yang menjalani transplantasi hati dapat memiliki angka kesintasan lima tahun sebesar 75%. Di Asia, beberapa pusat transplantasi juga mengembangkan kriteria sendiri yang menghasilkan angka kesintasan yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan kriteria Milan. Kriteria Hangzhou menyebutkan bahwa pasien yang dapat ditransplantasi adalah pasien yang memiliki diameter total tumor < 8 cm atau apabila diameter total > 8 cm, pasien tersebut harus memiliki kadar AFP < 400 ng/mL dan hasil biopsi tumor menunjukkan diferensiasi derajat I/II. Pasien-pasien yang memenuhi kriteria Hangzhou dapat mencapai kesintasan lima tahun sebesar 72,3% pasca transplantasi.

Kriteria lain yang dapat digunakan adalah kriteria *up-to-seven* yang diajukan oleh Mazzafero dkk berdasarkan studi multisenter pada 1556 pasien. Kriteria *up-to-seven* adalah penjumlahan dari ukuran nodul terbesar (dalam cm) dan jumlah nodul adalah ≤ 7 . Pasien yang memenuhi kriteria *up-to-seven* memiliki kesintasan lima tahun sebesar 71,2% setelah menjalani transplantasi hati dan tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kesintasan lima tahun pasien yang memenuhi kriteria Milan pasca transplantasi, yaitu 73,3%.

Indonesia saat ini belum melakukan prosedur transplantasi hati secara rutin pada penderita KSH. Kriteria yang direkomendasikan untuk diterapkan di Indonesia adalah kriteria Milan dan pasien yang memenuhi kriteria Milan sebaiknya dibicarakan dalam multidisiplin yang melibatkan tim transplantasi hati. Rekomendasi transplantasi hati saat ini baru terbatas pada pasien yang memiliki fungsi hati yang buruk dan tidak memiliki penyebaran ekstrahepatik. Adapun kriteria seleksi berdasarkan jumlah nodul dan ukuran nodul saat ini dapat ditentukan oleh masing-masing institusi setelah melalui pembahasan dalam tim multidisiplin yang melibatkan tim transplantasi hati.

Transplantasi hati dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pada pasien dengan tumor soliter berukuran < 5 cm atau ≤ 3 nodul dengan ukuran masing-masing ≤ 3 cm (kriteria Milan), yang tidak dapat dilakukan reseksi. (Rekomendasi A1)

Ekstensi kriteria transplantasi di luar kriteria Milan memerlukan validasi lebih lanjut meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan hasil yang menjanjikan. Oleh karena itu, penerapan ekstensi kriteria Milan membutuhkan diskusi multidisiplin yang melibatkan tim transplantasi hati. (Rekomendasi C2)

3. Ablasi Lokal

Ablasi lokal merupakan terapi lini pertama untuk pasien stadium awal yang tidak dapat dilakukan reseksi. Hambatan untuk melakukan reseksi dapat berhubungan dengan ukuran, lokasi, dan jumlah tumor, keterlibatan vaskular dan ekstrahepatik, serta fungsi hati. Terdapat dua teknik ablas lokal yang direkomendasikan, yaitu *Radiofrequency Ablation* (RFA), *Microwave Ablation* (MWA), dan *Percutaneous Ethanol Injection* (PEIT).

Teknik ablas yang pertama kali digunakan adalah injeksi etanol perkutan (PEI). Pada teknik ini, etanol diinjeksikan ke dalam nodul

untuk menginduksi nekrosis koagulasi pada lesi akibat dehidrasi sel, denaturasi protein, dan oklusi kimiawi pembuluh darah tumor berukuran kecil yang disebabkan oleh etanol. Melalui teknik PEI, nekrosis tumor yang komplisit dapat dicapai pada 90% nodul berukuran <2 cm, 70% nodul berukuran 2–3 cm, dan 50% nodul berukuran 3–5 cm.

Teknik yang saat ini lebih sering digunakan dan banyak diteliti adalah *Radiofrequency Ablation* (RFA). Teknik ini menggunakan energi elektromagnetik untuk memanaskan jaringan tumor. Keberhasilan teknik ini tergantung pada kemampuan untuk mengablasi seluruh jaringan tumor yang hidup dan bila memungkinkan membuat batas bebas tumor yang mencukupi. Batas ablasi yang ideal adalah sebesar 360° dan setebal 0,5–1 cm di sekeliling tumor. Efikasi RFA maupun PEI dinilai satu bulan setelah terapi dengan menggunakan *CT-scan* abdomen tiga fase.

Microwave Ablation (MWA) adalah teknik ablasi yang relatif baru dan dapat diaplikasikan pada berbagai jenis tumor, termasuk KSH. Dengan bantuan *imaging*, posisi tumor ditentukan, dan antena gelombang mikro berukuran kecil (14,5-gauge) dimasukkan ke dalam tumor. Pembangkit gelombang mikro akan memancarkan gelombang elektromagnetik melalui bagian antena yang terpapar dan *noninsulated*. Gelombang elektromagnetik akan menggetarkan molekul air di jaringan sekitarnya, menghasilkan friksi dan panas, sehingga menimbulkan kematian sel melalui koagulasi nekrosis. Beberapa kelebihan MWA dibandingkan RFA adalah volume nekrosis sel yang lebih besar, durasi prosedur yang lebih singkat, lesi target mendapat suhu yang lebih tinggi, dapat menggunakan beberapa antena sekaligus, efikasi yang lebih baik pada lesi dengan komponen kistik dan atau lesi yang terdapat di dekat pembuluh darah berdiameter >3 mm karena efek *heat-sink* yang lebih rendah, serta nyeri intra-prosedural yang lebih ringan. Metaanalisis yang membandingkan MWA dan RFA mendapatkan bahwa progresifitas tumor lokal lebih rendah pada kelompok MWA dibandingkan RFA. Akan tetapi, tidak didapatkan perbedaan signifikan antara MWA dan RFA dalam hal efikasi dan keamanan.

Terdapat lima RCT yang membandingkan RFA dan PEI sebagai tata laksana KSH stadium awal. Kelima studi ini menunjukkan bahwa RFA

memberikan kontrol lokal yang lebih baik, namun hanya tiga studi yang menunjukkan bahwa RFA memberikan kesintasan yang lebih baik dibandingkan dengan PEI, khususnya pada nodul berukuran >2 cm. Pada nodul berukuran <2 cm, PEI dan RFA memberikan kontrol lokal yang sama baiknya. Oleh karena itu, RFA dianjurkan sebagai teknik standar ablasi perkutan untuk pasien KSH. Apabila RFA tidak dapat dilakukan karena kendala teknis, maka PEI dapat menjadi alternatif.

Apabila dibandingkan dengan reseksi, RFA memberikan kesintasan tiga tahun dan lima tahun yang lebih rendah dan angka kekambuhan tiga tahun dan lima tahun yang lebih tinggi. Hal ini dibuktikan pada beberapa meta-analisis yang melibatkan studi RCT maupun studi *non-randomized trial*. Akan tetapi, reseksi memberikan angka komplikasi yang lebih tinggi dan lama rawat yang lebih panjang dibandingkan RFA. Di samping itu, dari tiga RCT yang membandingkan RFA dan reseksi, hanya ada satu RCT dari Huang dkk yang melakukan analisis kesintasan berdasarkan ukuran tumor <3 cm dan 3–5 cm. Hasil dari RCT ini juga menunjukkan bahwa reseksi memberikan kesintasan yang lebih baik dibandingkan dengan RFA baik pada kelompok tumor <3 cm maupun kelompok tumor berukuran 3–5 cm.

Pada tumor berukuran >3 cm, ablasi dengan metode RFA atau *Microwave Ablation* (MWA) dapat mencapai ablasi komplit pada 80–90% pasien, namun respons komplit turun hingga 45–70%. Kombinasi TACE dan RFA pada pasien dengan tumor berukuran 3–5 cm memberikan luaran yang lebih baik. Meta-analisis menunjukkan bahwa kombinasi TACE dengan RFA meningkatkan kontrol lokal tumor dan kesintasan secara signifikan dibandingkan RFA saja pada pasien KSH dengan tumor berukuran >3 cm.

SBRT juga dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif yang efektif terhadap RFA. Hasil studi kohort retrospektif yang dilakukan oleh Kim dkk melibatkan tujuh rumah sakit tersier di lima negara (2 Korea, 2 Taiwan, 1 Cina, 1 Jepang, 1 Hongkong) dengan total 2064 pasien KSH, menunjukkan bahwa SBRT dapat menjadi terapi alternatif yang efektif bagi RFA, terutama pada tumor yang berukuran >3 cm terletak pada lokasi sub-frenik, dan tumor-tumor yang mengalami progresivitas pasca TACE.

Ablasi lokal dengan menggunakan *Radiofrequency Ablation (RFA)* atau *Percutaneous Ethanol Injection Therapy (PEI)* direkomendasikan sebagai terapi standar pada penderita KSH dengan nodul berjumlah ≤ 3 dan berukuran ≤ 3 cm, dengan sirosis hati *Child-Pugh* A atau B yang tidak dapat menjalani reseksi. (Rekomendasi B1)

Pada nodul soliter berukuran < 5 cm yang tidak dapat dilakukan reseksi, RFA masih dapat diberikan sebagai terapi ablasi utama dibandingkan dengan PEI karena RFA dapat memberikan kontrol lokal yang lebih baik. (Rekomendasi A1) Injeksi etanol dianjurkan hanya pada kasus yang tidak memungkinkan untuk dilakukan RFA.

Pada nodul berukuran < 2 cm, RFA dan PEI dapat memberikan respons komplit pada $> 90\%$ dengan prognosis jangka panjang yang baik. (Rekomendasi C1) Apakah kedua teknik ini dapat menjadi alternatif reseksi pada tumor berukuran < 2 cm, saat ini belum dapat ditentukan dan masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

SBRT dapat menjadi terapi alternatif yang efektif dari RFA, terutama pada tumor berukuran > 3 cm yang terletak pada lokasi subfrenik, maupun pada tumor-tumor yang progresif setelah tindakan TACE. (Rekomendasi B2)

4. *Transarterial Chemoembolization (TACE)*

Transarterial Chemoembolization (TACE) adalah suatu teknik perkutaneus yang menggunakan fluoroskopi dan pendekatan melalui arteri femoralis untuk memberikan obat kemoterapi ke dalam pembuluh darah arteri hepatika yang memperdarahi tumor dan dilanjutkan dengan embolisasi pembuluh darah arteri tersebut menggunakan materi permanen atau temporer. Jaringan hati sehat di sekitarnya umumnya terlindungi dari efek TACE karena suplai pembuluh darahnya terutama berasal dari vena porta. Tujuan TACE adalah memberikan efek sitotoksik yang kuat dan iskemia pada jaringan tumor. Tindakan ini harus dibedakan dengan *Transarterial Chemoinfusion (TACI)* atau *chemo-lipiodolization* yang hanya memberikan zat kemoterapi yang dicampur dengan lipiodol secara intra-arterial tanpa dilanjutkan dengan embolisasi.

Obat kemoterapi yang digunakan antara lain adalah doksorubisin, mitomisin, epirubicin, 5-fluorouracil, dan cisplatin. Obat-obat ini diemulsikan dengan lipiodol yang berfungsi sebagai zat pembawa kemoterapi ke dalam tumor. Lipiodol secara selektif dapat bertahan di

dalam nodul tumor selama beberapa minggu hingga lebih dari satu tahun karena tumor memiliki vaskularisasi yang lebih banyak dibandingkan dengan jaringan hati yang sehat dan tidak memiliki sel Kupffer. Terdapat dua macam prosedur TACE, yaitu TACE konvensional dan *Drug Eluting Bead* TACE (deb-TACE).

Dalam tiga puluh tahun terakhir, berbagai studi mengenai TACE telah dipublikasi. Pada tahun 2002, dua buah studi acak terkontrol menunjukkan bahwa TACE dapat memperbaiki kesintasan penderita KSH bila dibandingkan dengan *best supportive care*. Selanjutnya, dua buah meta-analisis juga menunjukkan bahwa TACE dapat memperbaiki kesintasan penderita KSH dibandingkan dengan terapi konservatif. Sejak itu, TACE ditetapkan sebagai terapi standar untuk KSH stadium intermediet. Meskipun meta-analisis terbaru dari Cochrane menyebutkan bahwa tidak ada bukti yang kuat untuk mendukung atau menolak TACE, meta-analisis ini banyak diperdebatkan karena mengikutsertakan penelitian yang tidak memiliki kelompok kontrol atau memiliki populasi target yang tidak mencukupi. Telaah sistematis terbaru mengenai TACE yang dipublikasi pada tahun 2016 dan mengikutsertakan 101 penelitian dan 12.372 pasien, menunjukkan TACE memberikan respons obyektif pada 52,5% pasien.

Sebuah meta-analisis pada tahun 2017 oleh Facciorusso dkk mendapatkan bahwa tindakan embolisasi saja (tanpa kemoterapi)/*Transarterial Embolization* (TAE) tidak lebih inferior dibandingkan dengan TACE (kemoterapi intraarterial dan embolisasi). Tidak ada perbedaan pada kesintasan maupun *progression-free survival* di antara kedua kelompok. Uji klinis yang membandingkan TACE, TAE, dan terapi suportif dihentikan secara prematur karena TACE lebih superior dibandingkan dengan terapi suportif. Akibatnya, efikasi TAE tidak dapat dibandingkan dengan TACE dari segi kesintasan. Median kesintasan pasien yang menjalani TACE dapat mencapai 26–40 bulan, tergantung pada seleksi pasien.

Dalam memutuskan pemberian terapi TACE konvensional, selain mempertimbangkan kontraindikasi, terdapat beberapa faktor prediktor kesintasan yang telah diteliti pada beberapa studi. Faktor prediktor tersebut antara lain adalah ukuran tumor, invasi vaskular, kadar serum AFP, skor *Child-Pugh*, kadar bilirubin, asites, dan adanya

komorbid lain. Populasi yang ideal untuk dilakukan TACE adalah pasien asimtomatik dengan tumor soliter atau multifokal tanpa invasi vaskular atau penyebaran ekstrahepatik, disertai dengan fungsi hati yang masih baik (*Child-Pugh* A atau *Child-Pugh* B dengan skor 7 tanpa disertai asites). Pada kelompok ini, TACE selektif dapat memberikan respons yang baik dan dapat ditoleransi secara optimal.

TACE masih dapat dilakukan pada pasien KSH *Child-Pugh* B dengan skor di atas 7 yang sedang menunggu transplantasi hati, dengan catatan dilakukan secara superselektif dan menggunakan zat kemoembolan yang tepat sesuai dengan ukuran tumor (lihat kriteria Kindai pada Tabel 5). Tujuan TACE pada kelompok ini adalah sebagai terapi jembatan (*bridging therapy*) agar dapat dilakukan transplantasi hati.

TACE pada kelompok pasien KSH dengan invasi vena porta juga dapat dilakukan, namun sebaiknya dikombinasi dengan terapi lain, seperti radioterapi atau terapi sistemik. Dalam uji klinis acak oleh Yoon SM dkk yang menilai efikasi dan keamanan kombinasi TACE dan radioterapi dibandingkan dengan sorafenib pada pasien KSH dengan trombus vena porta, didapatkan kesintasan (*overall survival*) yang lebih tinggi pada kelompok TACE dan radioterapi dibandingkan kelompok sorafenib (55 minggu vs 43 minggu; $p = 0,04$). Kelompok TACE dan radioterapi juga memiliki *progression-free survival* yang lebih tinggi dibandingkan kelompok sorafenib (86,7% vs 34,4%; $p < 0,001$). Studi retrospektif oleh Kim GA dkk juga menunjukkan bahwa kombinasi TACE dan radioterapi untuk KSH dengan trombus vena porta memberikan kesintasan dan *median Time-To-Progression* (TTP) yang lebih baik dibandingkan dengan kemoembolisasi saja atau sorafenib saja. Studi prospektif yang dilakukan oleh Choi JW dkk mendapatkan bahwa TACE cukup efektif dan aman untuk dilakukan pada pasien KSH dengan trombus vena porta segmental atau sub-segmental dengan median kesintasan mencapai 15,5 bulan. Meta-analisis oleh Silva dkk pada 13 studi yang meliputi 1933 pasien KSH dengan trombus vena porta yang dilakukan TACE mendapatkan median kesintasan kelompok ini sebesar 8 bulan. Prognosis pasien dengan trombus vena porta utama lebih buruk dibandingkan dengan trombus vena porta cabang sehingga proses seleksi pasien amat penting sebelum diputuskan untuk melakukan TACE.

Meskipun TACE konvensional dilakukan di pusat-pusat yang sudah berpengalaman, TACE konvensional adalah prosedur intervensi yang memiliki risiko morbiditas dan mortalitas. Dalam meta-analisis dari 18 uji klinis, angka kejadian efek samping yang berat akibat TACE konvensional mencapai 5,6% (*range* 0–50%) dan angka mortalitas (kematian dalam 30 hari pasca TACE konvensional) bervariasi antara 0–10%. Sebagian besar kematian yang berhubungan dengan TACE disebabkan karena gagal hati. Dengan demikian, proses seleksi pasien yang akan dilakukan TACE memegang peran penting dalam keberhasilan terapi ini. TACE tidak boleh dilakukan pada pasien dengan sirosis dekompensata. Terdapat beberapa kontraindikasi absolut dan relatif untuk TACE yang dapat dilihat pada Tabel 9.

Meskipun efek samping yang berhubungan dengan TACE konvensional umumnya berlangsung singkat, efek samping ini sangat sering terjadi. Sebanyak 35% sampai 100% pasien dapat mengalami sindroma pasca embolisasi (nyeri perut, demam, dan mual). Ukuran tumor (diameter >9 cm) diketahui berhubungan dengan kejadian sindroma pasca embolisasi yang berat, yang membutuhkan analgesik lebih dari 7 hari. Komplikasi lain yang sering muncul selain sindroma pasca embolisasi adalah penurunan fungsi hati, asites, dan perdarahan saluran cerna. Gagal hati juga lebih sering terjadi pada pasien dengan fungsi hati yang buruk dan tumor berukuran besar, atau pasien yang mendapat cisplatin/lipiodol dosis besar, atau TACE multipel.

TACE memberikan efek terapeutik yang paling baik pada KSH simpel nodular yang berkapsul. Sebaliknya, invasi vaskular dan hasil TACE yang buruk didapatkan pada jenis multinodular, massif, infiltratif, dan simpel nodular yang disertai dengan pertumbuhan ektranodular. Keseluruhan tipe ini tidak memiliki kapsul. Demikian juga efikasi TACE rendah pada KSH yang berdiferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi karena adanya resistensi terhadap TACE. TACE juga berisiko menyebabkan penurunan fungsi hati pada pasien yang memiliki beban tumor melebihi kriteria *up-to-seven*.

Tabel 9. Kontraindikasi absolut dan relatif *transarterial chemoembolization*

<p>Kontraindikasi Absolut</p> <p>Faktor yang berhubungan dengan sirosis hati:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sirosis dekompensata (<i>Child-Pugh</i> B, skor >8), termasuk ikterus, ensefalopati hepatic klinis, dan asites refrakter, dan atau sindroma hepatorenal• Gangguan aliran vena porta, contoh: trombus vena porta, aliran darah hepatofugal <p>Faktor yang berhubungan dengan KSH:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tumor ekstensif yang meliputi hampir kedua lobus hati• Penurunan aliran darah portal yang berat (contoh: oklusi vena porta akibat trombus tumor atau non-tumor atau aliran darah hepatofugal) <p>Faktor yang berhubungan dengan teknis:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gangguan fungsi ginjal (kreatinin ≥ 2 mg/dL atau klirens kreatinin <30 mL/menit)• Kontraindikasi teknis terhadap terapi intra-arterial, contoh: fistula arteriovena yang tidak dapat diterapi
<p>Kontraindikasi Relatif</p> <p>Faktor yang berhubungan dengan sirosis hati:</p> <ul style="list-style-type: none">• Varises esofagus yang memiliki risiko perdarahan yang tinggi <p>Faktor yang berhubungan dengan KSH:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tumor berukuran besar (> 10 cm) <p>Faktor-faktor lain:</p> <ul style="list-style-type: none">• Komorbiditas berat yang mengganggu fungsi organ• Papilla inkompeten dengan aerobilia (yang disebabkan karena sten bilier atau operasi)• Dilatasi bilier

Keterangan: Karsinoma Sel Hati (KSH)

Pertimbangan lain dalam menyeleksi pasien yang layak untuk menjalani TACE adalah kriteria *up-to-seven*. Pasien yang memenuhi kriteria *up-to-seven* adalah pasien dengan skor 7 sebagai penjumlahan dari ukuran terbesar (dalam cm) dan jumlah nodul, serta tidak ditemukan invasi mikrovaskular. Sebagai contoh, satu nodul dengan ukuran 6 cm ($1+6=7$), 2 nodul dengan ukuran terbesar 5 cm ($2+5=7$), 3 nodul dengan ukuran terbesar 4 cm, dan lima nodul dengan ukuran terbesar 2 cm. Kriteria *up-to-seven* saat ini banyak digunakan untuk menyeleksi pasien yang layak dilakukan TACE.

Kemoembolisasi direkomendasikan untuk pasien dengan tumor asimtomatik multinodular tanpa invasi vaskular atau penyebaran ekstrahepatik (Rekomendasi A1). Penggunaan *Drug-Eluting Beads* (DEB) menunjukkan *response rates* yang sama dengan partikel *gelfoam-lipiodol*, namun berhubungan dengan efek samping sistemik yang lebih sedikit (Rekomendasi B2). Kemoembolisasi tidak dianjurkan pada pasien dengan penyakit hati dekompensata, gangguan fungsi hati lanjut, invasi makroskopik, atau penyebaran ekstrahepatik (Rekomendasi B1).

TACE yang dilakukan dengan menggunakan *Drug-Eluting Beads* (DEB-TACE) memiliki aktivitas antitumoral yang sama dengan TACE konvensional, namun memberikan efek samping yang lebih sedikit. *Drug-Eluting Beads* (DEBs) adalah *microspheres* yang mengandung makromer PVA dengan cangkang yang mengandung gugus SO₃ yang bermuatan negatif. Molekul ionik yang bermuatan positif seperti obat-obat kemoterapi Doksorubisin dan Epirubisin dimasukkan ke dalam *beads* melalui proses *coupling* dengan gugus SO₃. Selanjutnya, *beads* diaplikasikan ke dalam pembuluh darah tumor dengan dipandu kateter untuk menimbulkan efek embolisasi sekaligus memberikan obat kemoterapi dalam jangka waktu tertentu.

Kelebihan DEB-TACE dibandingkan dengan TACE konvensional adalah DEB memiliki kemampuan untuk menyimpan obat dan selanjutnya melepaskan obat kemoterapi secara perlahan dan terkontrol setelah diimplantasi di pembuluh darah tumor. Pengembangan metode ini dapat mengurangi jumlah obat kemoterapi yang mencapai sirkulasi sistemik sekaligus meningkatkan konsentrasi lokal obat kemoterapi. Teknik DEB-TACE juga dapat ditoleransi lebih baik dibandingkan dengan TACE konvensional yang ditandai dengan penurunan efek samping akibat doksorubisin yang signifikan ($p=0.001$). Akan tetapi, tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna pada respons tumor antara DEB-TACE dengan TACE konvensional.

Kombinasi TACE dengan sorafenib gagal menunjukkan adanya manfaat dalam hal *Progression-Free Survival* (PFS) atau *Time-To-Progression* (TTP) dibandingkan dengan TACE saja pada tiga buah uji klinis (*Korea-Japan post TACE trial*, *SPACE trial*, dan *TACE-2 trial*). Pada analisis lanjutan, durasi terapi sorafenib yang lebih panjang memberikan hasil TTP yang lebih baik. Pada ketiga uji klinis tersebut,

progresifitas tumor ditentukan berdasarkan kriteria RECIST 1.1 atau modified RECIST yang mengklasifikasikan munculnya lesi intrahepatik baru sebagai progresif. Adanya progresifitas menyebabkan protokol terapi harus distop dan durasi sorafenib menjadi pendek.

Dalam uji klinis multisenter yang baru dipublikasi pada tahun 2020 oleh Kudo dkk (*TACTICs trial*), kriteria progresifitas tidak lagi menggunakan RECIST 1.1 atau mRECIST, melainkan menggunakan RECICL (*Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver*). *Progression free survival* ditentukan berdasarkan progresifitas lesi yang tidak dapat di-TACE (*unTACEble*) dan kematian. Sorafenib diberikan selama 2–3 minggu sebelum TACE inisial, berbeda dengan *SPACE trial* yang memberikan sorafenib selama 3–7 hari sebelum TACE. Dalam studi TACTICs, didapatkan PFS pada kelompok TACE dan sorafenib lebih lama secara signifikan (25,2 bulan) dibandingkan dengan kelompok TACE saja (13,5 bulan). Selain itu, didapatkan *Time To Extrahepatic Spread* (EHS), *time to vascular invasion*, dan TTP yang lebih lama pada kelompok TACE dan sorafenib dibandingkan dengan sorafenib saja. Adapun pada studi TACTICs, kelompok yang diikutsertakan adalah pasien dengan KSH *unresectable* tanpa adanya invasi vaskular atau penyebaran ekstrahepatik dan dapat diterapi dengan TACE. Diameter tumor maksimal 10 cm dan jumlah nodul maksimal 10. Dalam studi ini, pasien dengan lesi tumor difus, metastasis ekstrahepatik, invasi vaskular, ensefalopati hepatik, asites atau efusi pleura yang tidak terkontrol, dieksklusi dari penelitian. Hasil studi TACTICs menunjukkan bahwa kombinasi TACE dengan sorafenib sebaiknya tidak dihentikan pada saat terjadi progresifitas tumor intrahepatik. Studi terkontrol yang lebih besar dibutuhkan untuk mengkonfirmasi hasil ini.

Kemoterapi selektif intra-arterial atau lipiodolization tidak direkomendasikan untuk tata laksana KSH. (Rekomendasi B2)

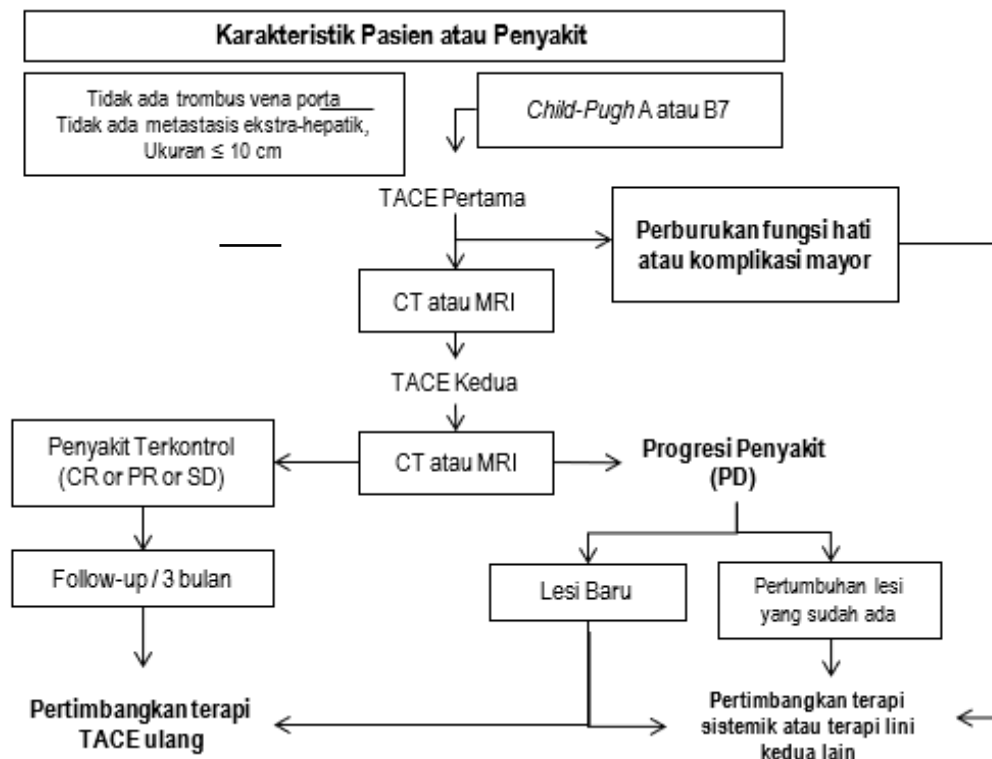
Kombinasi TACE dengan terapi sistemik masih memerlukan penelitian lebih lanjut. (Rekomendasi B2)
--

Menghentikan atau Mengulang Pemberian TACE

Transarterial Chemoembolization (TACE) dapat diulang dengan interval dua sampai tiga bulan tergantung pada status tumor dan status fungsi hati. Evaluasi respons TACE dapat dilakukan menggunakan

pemeriksaan CT scan atau MRI multifase dengan kontras. Akan tetapi, MRI lebih akurat dibandingkan CT scan dalam menilai respons tumor pasca TACE.

Keputusan untuk menghentikan TACE dilakukan pada keadaan-keadaan berikut: 1) ketika nekrosis yang substansial tidak dapat dicapai setelah dua kali pemberian terapi secara berturut-turut; 2) ketika terapi *follow-up* gagal untuk menginduksi nekrosis tumor yang bermakna pada lokasi yang mengalami progresifitas setelah sebelumnya memberikan respons inisial; 3) ketika progresifitas mayor – keterlibatan hati yang bermakna, invasi vaskular atau metastasis ekstra-hepatik – terjadi setelah respons inisial; dan 4) ketika evaluasi pasien yang mengalami progresifitas penyakit menunjukkan bahwa *retreatment* tidak akan aman karena telah terjadi perburukan fungsi hati, seperti yang didefinisikan dalam kontraindikasi absolut. Algoritma pemberian TACE ulang dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Algoritma Pemberian TACE Ulang pada Pasien Karsinoma Sel Hati

Keterangan: respons didefinisikan berdasarkan kriteria *modified RECIST* (mRECIST). *Complete Response* (CR), *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Progressive Disease* (PD), *Partial Response* (PR), *Stable Disease* (SD);,

Transarterial Chemoembolization (TACE). Kriteria mRECIST dapat dilihat pada Tabel 7.

5. Radioterapi

Radioterapi (RT) atau radiasi eksternal (*External Beam Radiotherapy/EBRT*) sebagai tata laksana KSH saat ini semakin banyak digunakan di berbagai negara. Sebelumnya, secara historis RT memiliki keterbatasan dalam penanganan KSH dikarenakan toleransi jaringan liver terhadap batas ambang dosis radiasi dan risiko terjadinya *Radiation Induced Liver Disease* (RILD). Seiring dengan perkembangan teknologi dalam bidang onkologi radiasi yang pesat dalam dua dekade terakhir, memungkinkan penggunaan RT, terutama dengan penggunaan teknik tinggi, pada KSH dengan hasil yang baik. Terdapat berbagai macam teknik RT yang dapat digunakan untuk tata laksana KSH, yaitu *3D-Conformal Radiation Therapy* (3D-CRT), *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT), dan yang tercanggih adalah *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT).

3D-CRT dan IMRT merupakan jenis dari terapi radiasi eksternal (EBRT) yang memberikan dosis radiasi secara terbagi dalam beberapa fraksi konvensional kepada tumor. Fraksi konvensional yang dimaksud adalah pemberian radiasi dengan dosis berkisar 1.8 – 2 Gy per fraksi. Kedua teknik ini menggunakan pencitraan 3D berbasis CT simulator untuk penentuan target dan struktur jaringan normal sekitar dalam proses delineasi dan planning. IMRT merupakan teknik radiasi yang lebih tinggi daripada 3D-CRT dikarenakan kemampuannya untuk memodulasi berkas sinar radiasi sehingga memungkinkan cakupan target dan konformitas distribusi dosis yang lebih baik, serta kemampuan untuk menghindari struktur organ kritis disekitarnya lebih baik. Hasil studi klinik oleh Hou dkk pada KSH dengan thrombus tumor pada vena porta dan/atau vena cava inferior, membandingkan antara konvensional 3DCRT 54 Gy (1.8-2 Gy/fraksi) dengan hipofraksi IMRT 60 Gy (2.5-4 Gy/fraksi) menunjukkan kontrol lokal 3DCRT pada 1 dan 3 tahun adalah 43% dan 28%, dibandingkan hipofraksi IMRT 70% dan 47%. Kesintasan hidup (*overall survival*) 3DCRT pada 1 dan 3 tahun adalah 36% dan 14%, dibandingkan dengan IMRT 59% dan 33%. Teknik hipofraksi IMRT superior terhadap teknik 3DCRT dalam hal kontrol lokal maupun kesintasan.

SBRT atau dikenal sekarang sebagai *Stereotactic Ablative Body Radiotherapy* (SABR) merupakan teknik radioterapi dengan presisi tinggi yang dapat memberikan dosis radiasi yang bersifat ablatif terhadap tumor (dosis ≥ 5 Gy per fraksi; dengan jumlah fraksi umumnya 3-10). Karena pemberian dosis ablatif memerlukan ketepatan tinggi, oleh sebab itu diperlukan immobilisasi yang bersifat rigid, lokalisasi target dengan teknik *image-guided* untuk lokalisasi internal, manajemen pergerakan organ, dan verifikasi 3D (*cone beam CT*) sebelum tindakan. Walaupun SBRT merupakan teknik tertinggi dalam radioterapi KSH, tidak semua kasus dapat dilakukan SBRT. Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah ukuran tumor yang tidak terlalu besar, rasio liver sehat dibandingkan ukuran tumor, fungsi hati, dan lokasi KSH tidak menempel pada struktur sehat.

Terdapat banyak studi (walaupun kebanyakan bukan merupakan RCT) yang mendukung penggunaan SBRT pada pasien KSH yang tidak dapat direseksi. Berbagai studi klinis prospektif menunjukkan efikasi SBRT yang cukup baik, dengan kontrol lokal berkisar antara 87%-100% dalam 1-3 tahun. Sebagian besar pasien pada studi retrospektif juga mendapatkan kombinasi radioterapi dengan modalitas lainnya. Teknik yang saat ini digunakan di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta adalah teknik SBRT. Dalam SBRT, digunakan teknik canggih yang dapat memberikan dosis total radiasi yang tinggi secara akurat pada lesi target dalam jumlah fraksi yang kecil, serta pada saat yang sama mencegah daerah sehat di sekitarnya terkena dosis radiasi. Teknik SBRT yang dilakukan pada pasien *Child-Pugh A* atau *Child-Pugh B* yang masih memiliki fungsi dan volume hati normal yang cukup, dapat memberikan angka kesintasan dua tahun sebesar 67% dan median kesintasan 17 bulan.

Syarat dilakukannya SBRT:

Tersedianya alat linac yang dilengkapi dengan IGRT (kV / MV *cone beam*)

Alat linac, TPS, dan alat QA yang SRS / SBRT-capable

Sebagian besar studi yang melaporkan mengenai SBRT bersifat retrospektif dan biasanya berupa kombinasi dengan terapi lain, khususnya TACE. Terdapat tiga meta-analisis yang membandingkan efikasi kombinasi TACE dan radioterapi dengan TACE saja, namun

masih diperlukan studi dengan desain yang lebih baik di masa mendatang. Dari meta-analisis yang ada, kombinasi RT dan TACE menunjukkan perbaikan kesintasan yang signifikan apabila dibandingkan dengan TACE saja, dengan *Odds Ratio* (OR) sebesar 1,91–2,75 untuk angka kesintasan tiga tahun. Respons komplit juga lebih tinggi secara signifikan pada kelompok TACE dan RT dengan *odds ratio* sebesar 2,58–2,73 dan efek serupa juga didapatkan pada kelompok dengan trombus vena porta (OR = 2,38).

Studi yang membandingkan RT dengan modalitas lain sebagian besar bersifat retrospektif. Studi Eun dkk menunjukkan bahwa RT memberikan perbaikan kesintasan pada pasien KSH stadium lanjut dibandingkan dengan *Best Supportive Care* (BSC) (median kesintasan 45,9 bulan pada kelompok RT vs 4,8 bulan pada kelompok BSC, $p < 0,001$). Akan tetapi, pada studi ini, kelompok yang mendapat BSC memiliki persentase penderita dengan *Child-Pugh* B yang lebih banyak dan *performance status* yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok RT. Di samping itu, masih terdapat penderita dengan BCLC D dan riwayat mendapat modalitas lain, seperti TACE atau reseksi pada penelitian ini. Pada pasien KSH dengan trombus vena porta, kombinasi TACE dengan RT memberikan kesintasan yang lebih baik bila dibandingkan dengan TACE saja (median survival 11 bulan pada kelompok kombinasi vs 4,8 bulan pada kelompok TACE, dengan $p < 0,001$).

Wahl dan Stenmark dkk, membandingkan antara RFA dan SBRT pada KSH stadium awal inoperabel. Dalam studi tersebut, SBRT memberikan kontrol tumor yang lebih baik pada ukuran tumor yang lebih besar (≥ 2 cm). RFA berkaitan dengan perburukan *Freedom From Local Progression* (FFLP) secara signifikan pada tumor ≥ 2 cm dibandingkan SBRT (HR, 3.35; 95% CI, 1.17-9.62, $p=0.025$, sementara tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua modalitas untuk tumor < 2 cm (*hazard ratio*, 2,50; 95% IK, 0,72-8,67; $P=0,15$). SBRT juga dapat menjadi salah satu alternatif *bridging therapy* untuk transplantasi hati, selain RFA dan TACE.

Hasil studi kohort retrospektif terbaru membandingkan SBRT dengan RFA yang dilakukan oleh Kim dkk melibatkan tujuh rumah sakit tersier di lima negara (dua di Korea Selatan, dua di Taiwan, satu di Cina, satu di Jepang, dan satu di Hongkong) dengan total 2064 pasien

KSH, menunjukkan SBRT dapat memberikan kontrol lokal yang superior dari RFA terhadap tumor-tumor berukuran kecil (≤ 3 cm) tanpa terpaut pada lokasi di hati, tumor yang berukuran lebih besar (>3 cm) dengan lokasi pada subfrenikus, dan tumor-tumor yang progresif pasca TACE. Penelitian ini dilakukan pada KSH BCLC B-C 65% pada grup SBRT dibanding 16% pada grup RFA, dan median tumor 3 cm vs 1.9 cm pada kelompok SBRT vs RFA, riwayat terapi sebelumnya 81% pada kelompok SBRT vs 49% kelompok RFA, seluruh $p < 0.001$, dengan median follow-up 27.7 bulan. Hasil penelitian didapatkan rekurensi lokal kumulatif 3 tahun pada grup SBRT dan RFA masing-masing adalah 21.2% dan 27.9% ($p < 0.001$). SBRT juga memiliki angka rekurensi lokal yang rendah dibanding dengan RFA, dengan hazard ratio [HR] 0.45, $p < 0.001$ pada seluruh kohort, dan [HR] 0.36 ($p < 0.001$) pada matched kohort. Toksisitas akut grade ≥ 3 ditemukan pada 1.6% dan 2.6% grup pasien SBRT dan RFA secara berturut-turut ($p = 0.268$). Dengan demikian dapat disimpulkan SBRT merupakan terapi alternatif yang efektif terhadap RFA.

Keamanan teknik SBRT masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk kasus *Child-Pugh* B-8 keatas. Fungsi hati merupakan faktor penting dalam menentukan apakah seorang pasien dapat diberikan RT atau tidak. Pada pasien dengan skor *Child-Pugh* ≥ 8 , pemberian RT saat ini tidak dianjurkan. Sebuah studi prospektif yang melibatkan 29 pasien, dilakukan oleh Culleton dkk pada pasien KSH *unresectable* dengan *Child-Pugh* B7 atau B8, ukuran < 10 cm, serta melibatkan *review* pasien dengan *Child-Pugh* $> B8$ dan > 10 cm. Dari studi ini didapatkan median kesintasan keseluruhan sebesar 7,9 bulan (95% IK: 2,8–15,1) dan kesintasan yang lebih baik didapatkan pada kelompok dengan *Child-Pugh* B7. Studi fase I dan II yang melibatkan 102 subyek, mendapatkan gagal hati pada lima pasien, namun dua pasien di antaranya mengalami progresifitas trombus pada vena porta. Dengan demikian, masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai seleksi pasien KSH yang akan dilakukan RT dan keamanan RT pada pasien KSH dengan *Child-Pugh* yang tinggi.

Korea Selatan merupakan salah satu negara yang memasukkan RT ke dalam Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Karsinoma Sel Hati. Pada pedoman tersebut, RT dapat diberikan sebagai terapi alternatif bagi penderita KSH stadium lanjut dengan

Child-Pugh A atau B (≤ 8) yang tidak dapat dilakukan reseksi maupun modalitas terapi lokal lainnya. *Overall response rate* penderita KSH pasca RT mencapai 40–90% dan median kesintasan mencapai 10–25 bulan. Sebelum RT dilakukan, perlu dilakukan perencanaan radiasi terkomputerisasi dengan menggunakan CT scan dan volume hati yang menerima radiasi dengan dosis ≥ 30 Gy harus dibatasi hingga ≤ 60 % dari total volume hati untuk teknik 3D-CRT. Untuk RT hipofraksinasi yang terdiri dari ≤ 10 fraksi (SBRT), volume hati normal yang menerima < 15 Gy harus ≥ 700 mL dan dosis yang mengenai volume hati normal (tanpa tumor) harus ≤ 28 Gy (dikoreksi sampai 2 Gy per *fraction-equivalent dose*).

Klein dan Dawson dalam artikelnya menjelaskan peranan radioterapi dalam berbagai keadaan antara lain pada KSH stadium awal yang inoperable sebagai alternatif terhadap RFA dan PEIT, pada KSH dengan kandidat transplantasi sebagai terapi *bridging* karena menunggu daftar tunggu, KSH stadium lokal lanjut yang refrakter terhadap TACE, KSH dengan invasi vena porta dan radioterapi paliatif pada kasus metastases dan nyeri karena KSH besar. Kecuali peran radioterapi pada KSH pasca TACE, pada keadaan yang lain hanya didukung oleh data retrospektif.

SBRT atau dikenal sekarang sebagai *Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR)* merupakan teknik radioterapi dengan presisi tinggi yang dapat memberikan dosis radiasi yang bersifat ablatif terhadap tumor. Karena pemberian dosis ablatif yang memerlukan ketepatan tinggi, oleh sebab itu diperbaiki immobilisasi yang bersifat rigid, lokalisasi target dengan teknik *image-guided* untuk lokalisasi internal, manajemen pergerakan organ, dan verifikasi sebelum tindakan. Walaupun SBRT merupakan teknik tertinggi dalam radioterapi KSH, tidak semua kasus dapat dilakukan SBRT. Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah ukuran tumor yang tidak terlalu besar, rasio liver sehat dibandingkan ukuran tumor, fungsi hati, dan lokasi KSH tidak menempel pada struktur sehat.

Pada PNPk ini, untuk tumor yang disertai dengan invasi vaskular atau trombus dan tidak dapat dilakukan modalitas terapi lain, kami menganjurkan agar SBRT dilakukan dengan fungsi hati *Child-Pugh* maksimal B-7 agar dapat mencapai hasil terbaik dengan komplikasi minimal. Studi-studi prospektif maupun retrospektif menunjukkan

bahwa semakin kecil ukuran tumor, semakin baik hasil SBRT. Tetapi kami juga menganjurkan agar dilakukannya penelitian klinis untuk menilai sekuens dari berbagai terapi ablatif yang ada saat ini.

Radiasi juga memiliki peran dalam berbagai kondisi khusus pasien dengan KSH. Pada pasien dengan ikterus yang disebabkan oleh sumbatan saluran bilier akibat keganasan, radioterapi seringkali dapat mereduksi tumor secara efektif dan mengatasi sumbatan serta meningkatkan angka kesintasan hidup pasien. Pada pasien dengan metastasis kelenjar getah bening abdominal, radioterapi juga dapat memberikan respon pada 75–95% kasus dengan perbaikan angka kesintasan hidup. Pada pasien dengan metastasis adrenal, RT dapat memberikan kontrol terhadap penyakit hingga lebih dari 90% angka keberhasilan. Selain itu, radiasi juga bermanfaat untuk metastasis pada paru dengan rerata respon berkisar 65–75%, sedangkan paliasi gejala dapat dicapai hingga 90% pada kasus simptomatik. Radioterapi juga terbukti efektif dalam mengatasi nyeri akibat kanker pada 75–99% pasien dengan penyebaran tulang. Kompresi medulla spinalis pada metastasis tulang belakang juga dapat dilakukan tindakan RT yang mencegah kejadian disfungsi neurologik pada 63–83% pasien. Pada kasus metastasis otak pada KSH, pasien dapat menerima *whole brain radiotherapy* untuk mengatasi gejala yang ditimbulkan.

Teknik SBRT dapat dipertimbangkan untuk pasien KSH yang tidak dapat dilakukan reseksi, transplantasi hati, RFA, PEIT, atau TACE. (Rekomendasi C1)

Teknik *Stereotactic Body Radiotherapy* (SBRT) dapat dilakukan pada pasien KSH apabila fungsi hati masih cukup baik (*Child-Pugh* A atau B (skor 7)) dan total volume hati yang mendapat radiasi dengan dosis ≥ 30 Gy harus dibatasi hingga $\leq 60\%$ dari total volume hati (Rekomendasi B1)

Teknik SBRT dapat dipertimbangkan untuk pasien KSH yang menunjukkan respons inkomplit pasca TACE, namun syarat volume hati sehat dan *Child-Pugh score* harus terpenuhi. (Rekomendasi B2)

Teknik SBRT dapat dipertimbangkan untuk pasien KSH dengan trombus vena porta, dengan derajat fungsi hati *Child-Pugh* A hingga B-7, dan dapat memenuhi kriteria dosis-volume pada jaringan sehat yang dapat ditoleransi. (Rekomendasi C2).

Pada keadaan tertentu, radioterapi dapat digunakan untuk mengurangi nyeri pada metastasis tulang. (Rekomendasi C2)

6. *Transarterial Radio-Embolization (TARE)/ Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)*

Radioembolisasi adalah injeksi intra-arterial *microsphere* yang diisi dengan yttrium-90, yang mengemisikan sinar β dengan waktu paruh yang pendek (2,67 hari) dan kapasitas penetrasi jaringan yang terbatas (rata-rata kedalaman penetrasi 2,2 mm, maksimal 11 mm). Terdapat dua jenis yttrium-90 *microspheres* yang saat ini tersedia secara komersial, yaitu *glass microspheres* (TheraSphere dari Inggris) dan resin *microspheres* (SIR-Sphere dari Australia). Karena yttrium-90 ditempelkan pada *beads* berukuran kecil, teknik ini tidak menimbulkan iskemia yang bermakna sehingga dapat meminimalisasi insidensi sindroma pasca embolisasi.

Efikasi radioembolisasi juga sudah diteliti pada beberapa studi prospektif dan memberikan hasil yang menjanjikan dalam hal respons tumor dan kesintasan. Salem dkk meneliti 291 yang dilakukan SIRT dalam studi kohort prospektif dan mendapatkan *overall time to progression* selama 7,9 bulan. *Overall survival* pada pasien *Child-Pugh A* dapat mencapai 17,2 bulan, sebaliknya pada *Child-Pugh B* hanya mencapai 7,7 bulan dengan $p=0,002$. Pasien *Child-Pugh B* dengan trombosis vena porta dapat bertahan hidup selama 4 sampai 6 bulan. Efek samping yang berat akibat peningkatan bilirubin ditemukan pada 19% subyek.

Salem dkk juga melakukan studi retrospektif yang membandingkan antara kemoembolisasi dan radioembolisasi. Tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan dalam median kesintasan pada kedua kelompok, namun radioembolisasi memberikan *time-to-progression* yang lebih panjang dan efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan kemo-embolisasi. Pitton MB dkk melakukan *pilot study* yang membandingkan SIRT dan DEB-TACE untuk tata laksana pasien KSH yang tidak dapat direseksi dan tidak memiliki penyebaran ekstrahepatik. Jumlah sampel untuk setiap kelompok adalah 12 subyek. Median *Progression-Free Survival* (PFS) adalah 180 hari untuk kelompok SIRT dan 216 hari untuk kelompok TACE ($p=0,6$). Median *overall survival* adalah 592 hari untuk SIRT versus 788 hari untuk

TACE ($p=0,9$). Akan tetapi, jumlah sampel dalam studi ini sedikit sehingga dibutuhkan penelitian lanjutan.

Meskipun radioembolisasi umumnya dapat ditoleransi, dapat terjadi efek samping yang berat akibat efek radiasi pada organ lain. Radioembolisasi juga berhubungan dengan sindrom obstruksi sinusoidal, yang disebut dengan *radioembolization-induced liver disease*, yang dapat terjadi 4–8 minggu pasca terapi, dalam bentuk ikterus, asites ringan, dan kolestasis sedang.

Studi fase tiga yang membandingkan SIRT dan sorafenib pada KSH stadium lokal lanjut mendapatkan *Time-To-Tumor Progression* (TTP) yang lebih baik dan efek samping yang lebih ringan pada kelompok SIRT dibandingkan sorafenib. Akan tetapi, tidak didapatkan perbedaan kesintasan yang signifikan (8,54 bulan pada kelompok SIRT dan 10,58 bulan pada kelompok sorafenib, dengan *hazard ratio* 1,17 dan $p=0,203$). Studi retrospektif di Eropa mendapatkan angka kesintasan yang lebih baik, yaitu 12,8 bulan karena pada studi ini, pasien dengan BCLC A dan BCLC B juga dilibatkan. Adapun pada BCLC C, kesintasan mencapai 10 bulan. Pada studi ini juga didapatkan bahwa faktor prognostic yang berperan terhadap kesintasan adalah *performance status* (ECOG), besar tumor, $INR >1,2$, dan penyakit ekstrahepatik.

Transarterial Radioembolization (TARE) dengan *yttrium-90-loaded resin/glass beads* dapat digunakan sebagai alternatif terapi lokoregional untuk pasien KSH yang tidak dapat direseksi. (Rekomendasi B2)

7. Terapi Sistemik

Sebelum sorafenib mulai digunakan sebagai terapi sistemik untuk KSH pada tahun 2008, modalitas terapi untuk KSH stadium lanjut adalah agen sitotoksik (kemoterapi konvensional), terapi hormonal, rekombinan interferon alfa-2b, atau kombinasi dua atau tiga macam obat tersebut. Kemoterapi konvensional yang pernah digunakan baik secara tunggal maupun kombinasi antara lain adalah doxorubicin, cisplatin, 5-fluorouracil. Berbagai uji klinis yang dilakukan setelah tahun 1980 menggunakan satu jenis kemoterapi konvensional hanya memberikan *response rate* sebesar 0–20%. Kombinasi kemoterapi memberikan respons yang lebih baik, namun beberapa studi acak terkontrol yang membandingkan antara pemberian terapi kombinasi

dengan tanpa terapi apapun atau pemberian satu jenis terapi, gagal menunjukkan adanya manfaat perbaikan kesintasan. Berbagai studi acak terkontrol yang meneliti terapi hormonal, seperti tamoksifen atau ocreotide, dan terapi interferon versus terapi suportif atau plasebo menunjukkan hasil yang tidak seragam. Sebagian menunjukkan hasil perbaikan kesintasan dan sebagian lagi menunjukkan tidak ada perbaikan kesintasan. Beberapa meta-analisis menyimpulkan bahwa terapi hormonal maupun interferon tidak memberikan manfaat kesintasan yang signifikan sehingga kedua terapi tersebut tidak direkomendasikan sebagai terapi sistemik untuk pasien KSH stadium lanjut.

Seiring dengan bertambahnya pengetahuan mengenai mekanisme hepatokarsinogenesis dan berkembangnya berbagai terapi target molekular, pada tahun 2008 sorafenib yang merupakan suatu penghambat multikinase, mulai digunakan pada KSH. Sorafenib adalah penghambat multikinase yang dapat menghambat proliferasi sel tumor melalui aktivitas terhadap Raf kinase dan menghambat neovaskularisasi tumor melalui aktivitas terhadap *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2/-3* (VEGFR-2/-3) dan *Platelet-Derived Growth Factor Receptor- β* (PDGFR- β). Terdapat dua studi fase III yang sangat penting, yaitu studi SHARP dan *Asia-Pacific*, yang menunjukkan bahwa sorafenib dapat memperpanjang kesintasan dan *time-to-progression* secara signifikan pada pasien KSH stadium lanjut. Sejak saat itu, sorafenib menjadi terapi standar untuk KSH stadium lanjut di seluruh dunia. Akan tetapi, efikasi sorafenib belum memuaskan sehingga berbagai penelitian terus dilakukan untuk mendapatkan terapi sistemik lain baik tunggal maupun kombinasi yang memberikan hasil memuaskan.

Penghambat *immune checkpoint* (imunoterapi) adalah jenis obat kedua setelah penghambat multikinase, yang disetujui penggunaannya untuk KSH di beberapa negara. Penghambat *immune checkpoint* bekerja dengan cara menstimulasi respons imun anti-tumor dengan menghambat protein *checkpoint* dan merangsang eliminasi sel tumor yang dimediasi oleh sistem imun. Dasar persetujuan penggunaan *immune checkpoint* pada KSH adalah hasil studi fase II *single-arm* yang menunjukkan bahwa beberapa pasien memiliki respons yang sangat baik, bahkan respons komplit, yang bertahan lama dan berhubungan

dengan kesintasan yang panjang. Meskipun hasil studi fase II menjanjikan, tidak didapatkan perbaikan kesintasan yang signifikan pada studi fase III baik sebagai terapi lini pertama vs sorafenib, maupun sebagai terapi lini kedua vs *best supportive care*. Penelitian terbaru mendapatkan kombinasi antibodi anti-PD-L1 atezolizumab yang dikombinasi dengan anti-angiogenesis bevacizumab, menunjukkan perbaikan kesintasan dibandingkan sorafenib. Oleh karena itu, di masa mendatang imunoterapi akan menjadi salah satu terapi sistemik utama untuk KSH, baik sebagai terapi tunggal atau kombinasi. Meskipun penghambat *immune checkpoint* ditoleransi cukup baik oleh sebagian besar pasien, penghambat *immune checkpoint* juga dapat menimbulkan efek samping yang membahayakan nyawa karena obat ini mampu meningkatkan aktivasi sel T. Tata laksana toksisitas penghambat *immune checkpoint* pada pasien KSH, yang biasanya juga menderita penyakit hati kronik atau sirosis hati, juga berbeda dari pasien tumor lain.

Dengan demikian, terapi sistemik untuk KSH yang tersedia saat ini secara umum dibagi tiga, yaitu terapi target molekular, penghambat *immune checkpoint* (imunoterapi), dan kombinasi imunoterapi dengan anti-VEGF (atezolizumab dan bevacizumab). Ketiga macam terapi sistemik tersebut bukan kemoterapi sistemik. Kemoterapi sistemik dapat membunuh sel normal pada saat mengeliminasi sel kanker, sebaliknya terapi target tidak membunuh sel normal. Target kemoterapi adalah proses yang diperlukan sel kanker untuk bertumbuh dan membelah diri, seperti proses replikasi DNA sel kanker. Banyak sel tubuh normal, seperti sel epitel saluran cerna, juga perlu bereplikasi. Akibatnya, meskipun kemoterapi dapat memberikan efek toksik pada sel kanker, kemoterapi juga dapat menimbulkan kerusakan pada sel sehat. Terapi target ditujukan pada protein abnormal yang diproduksi oleh gen-gen yang mengalami mutasi (onkogen) yang menyebabkan pertumbuhan sel abnormal. Dengan demikian terapi target hanya menasar pada protein mutan pada sel kanker dan tidak mengganggu sel sehat.

Terapi sistemik untuk KSH secara umum dibagi tiga, yaitu terapi target molekular, penghambat *immune checkpoint* (imunoterapi), dan kombinasi imunoterapi dengan anti-VEGF (atezolizumab dan bevacizumab). Terapi target molekular terdiri atas sorafenib,

lenvatinib, regorafenib, cabozantinib, dan ramucirumab, sedangkan penghambat *immune checkpoint* terdiri atas atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, dan ipilimumab. Pemberian terapi sistemik sebaiknya dibahas dalam tim multidisiplin dan dengan mempertimbangkan komorbiditas pasien.

a. Sorafenib

Sorafenib adalah penghambat multikinase oral yang bekerja menghambat *Vascular Endothelial Growth Factor Receptors* (VEGFR) 1, VEGFR2, VEGFR3, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor- β* (PDGFR β), dan *Raf family kinases* (khususnya C-Raf). Sorafenib adalah obat yang pertama kali disetujui penggunaannya sebagai terapi lini pertama untuk pasien KSH stadium lanjut (BCLC C) dan merupakan terapi sistemik pertama yang terbukti dapat memperpanjang kesintasan pasien KSH stadium lanjut. Studi *randomized, placebo-controlled* fase III *Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol* (SHARP) menunjukkan bahwa sorafenib dapat memperbaiki kesintasan jangka panjang (*Overall Survival/OS*) dan *Time-To-Progression* (TTP) pada pasien KSH stadium lanjut, khususnya yang memiliki fungsi hati cukup baik, yaitu *Child-Pugh A*, dengan efek samping yang masih dapat ditoleransi. Median OS pada kelompok sorafenib adalah 10,7 bulan dan pada kelompok kontrol adalah 7,9 bulan, dengan median TTP pada kelompok sorafenib sebesar 5,5 bulan dan pada kelompok kontrol sebesar 2,8 bulan. Perlu diperhatikan bahwa sebagian besar subjek pada kelompok sorafenib dalam studi ini adalah penderita KSH dengan *Child-Pugh A* (95%) dan hanya 5% yang memiliki fungsi hati *Child-Pugh B*. Oleh karena itu, derajat fungsi hati harus menjadi pertimbangan dalam pemberian terapi sorafenib pada KSH stadium lanjut.

Studi fase III sorafenib di Asia Pasifik yang dilakukan di Cina, Korea Selatan, dan Taiwan, juga menunjukkan bahwa pemberian sorafenib dapat memberikan manfaat pada pasien KSH stadium lanjut. Meta-analisis dari tujuh studi acak terkontrol yang dipublikasi pada tahun 2014 juga menunjukkan bahwa sorafenib dapat memperbaiki OS dan TTP pada penderita KSH stadium lanjut. Pemberian sorafenib sebagai terapi ajuvan setelah terapi yang sifatnya kuratif, seperti reseksi atau ablasi, tidak

memberikan hasil yang efektif (studi STORM). Demikian juga, pemberian sorafenib bersamaan dengan TACE tidak memperbaiki *time-to-progression* dibandingkan dengan TACE saja (studi SPACE). Adapun efek samping sorafenib yang paling sering adalah *hand-foot syndrome*, diare, fatigue, dan *rash*.

b. Lenvatinib

Lenvatinib adalah suatu inhibitor multikinase oral yang menghambat aktivitas VEGFR1-3, *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR1-3), PDGFR α , RET, dan KIT. Pada studi fase dua, lenvatinib memberikan 1961 *time to progression* selama 7,4 bulan dengan median kesintasan selama 18,7 bulan. Efek samping yang paling sering adalah hipertensi (76%), sindroma palmar-plantar eritrodisestesia (65%), penurunan nafsu makan (61%), dan proteinuria (61%). Pada studi fase tiga yang membandingkan lenvatinib versus sorafenib sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan KSH yang tidak dapat direseksi, didapatkan bahwa lenvatinib tidak lebih inferior dibandingkan dengan sorafenib dalam hal *overall survival*, namun lebih baik dibandingkan sorafenib dalam *progression free survival*, *time-to-progression*, dan *objective response rate*. *Overall survival* pada kelompok lenvatinib mencapai 13,6 bulan, sedangkan pada sorafenib 12,3 bulan. Adapun *progression free survival* lenvatinib adalah 7,4 bulan dan sorafenib 3,7 bulan. Studi ini dilakukan pada 954 pasien KSH *unresectable* di 154 rumah sakit di 20 negara yang berasal dari Asia Pasifik, Eropa, dan Amerika Utara, yang dibagi secara acak ke dalam kelompok lenvatinib (n=478) atau sorafenib (n=476).

c. Kombinasi Atezolizumab dan Bevacizumab

Atezolizumab merupakan imunoterapi yang menghambat PD-L1 secara selektif untuk mencegah interaksi PD-L1 dengan reseptor PD-1 dan B7-1, sehingga dapat mengembalikan sel T yang tersupresi. Bevacizumab adalah antibodi monoklonal yang menghambat VEGF, sehingga dapat menghambat angiogenesis dan pertumbuhan tumor. IMbrave150 adalah studi fase III yang dilakukan secara global, multisenter, *open-label*, dan terandomisasi untuk menentukan efikasi dan keamanan kombinasi atezolizumab dan bevacizumab bila dibandingkan dengan sorafenib pada pasien KSH stadium lanjut atau KSH yang

sudah bermetastasis, belum pernah mendapat terapi sistemik sebelumnya, dan memiliki fungsi hati yang baik (*Child-Pugh A*).

Co-primary endpoints studi ini adalah OS dan PFS berdasarkan kriteria RECIST 1.1. Studi ini merandomisasi lebih kurang 480 pasien dengan rasio 2:1. Pasien dalam kelompok eksperimental mendapat bevacizumab dengan dosis 15 mg/kg dan atezolizumab dengan dosis 1200 mg melalui infus intravena pada hari ke-1 dari setiap siklus 21 hari. Pasien dalam kelompok kontrol mendapat sorafenib dalam dosis standar 400 mg per oral dua kali sehari pada hari ke-1–21 dari setiap siklus 21 hari. Hasilnya adalah kombinasi atezolizumab-bevacizumab memberikan kesintasan 12 bulan yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok sorafenib, yaitu 67,2% pada kelompok atezolizumab-bevacizumab dan 54,5% pada kelompok sorafenib. *Hazard ratio* terjadinya kematian pada kelompok atezolizumab-bevacizumab dibandingkan dengan kelompok sorafenib adalah 0.58 (95% IK: 0,42–0,79; $p < 0,001$). Beberapa kriteria eksklusi pada studi ini antara lain adalah riwayat penyakit autoimun dan varises esofagus atau varises gaster yang belum diterapi atau belum tuntas diterapi, yang dinilai melalui esofagogastroduodenoskopi.

Meskipun kombinasi atezolizumab bevacizumab menunjukkan manfaat klinis pada pasien KSH pada beban tumor berapapun serta bermanfaat pada pasien dengan risiko tinggi (didefinisikan sebagai invasi duktus bilier, invasi vena porta, massa tumor melebihi 50% massa hati) maupun risiko rendah, proporsi kelompok risiko tinggi hanya 25%. Dengan demikian, manfaat kombinasi obat ini pada kelompok risiko tinggi belum tentu sama pada seluruh pasien. Kombinasi obat ini juga tidak memberikan respons pada sebagian pasien. Efek samping yang paling sering ditemukan pada pemberian atezolizumab-bevacizumab adalah hipertensi. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah *immune-related adverse events* yang berat (misalnya pneumonitis) dan efek samping yang berhubungan dengan anti-VEGF (perdarahan atau hipoproteinemia). Dengan mempertimbangkan heterogenitas manfaat, akses obat, serta biaya pada praktik sehari-hari, kombinasi atezolizumab bevacizumab, sorafenib, dan lenvatinib

merupakan alternatif pilihan terapi sistemik lini pertama bagi pasien KSH stadium lanjut

d. Regorafenib

Sebagian besar pasien yang diobati dengan sorafenib pada akhirnya menunjukkan progresifitas penyakit. Studi klinis acak terkontrol untuk terapi lini kedua setelah kegagalan sorafenib memberikan hasil negatif sampai studi fase tiga multisenter untuk regorafenib memberikan hasil perbaikan kesintasan untuk kelompok regorafenib dibandingkan plasebo. Regorafenib adalah inhibitor multikinase oral, yang memiliki aktivitas penghambatan yang lebih poten terhadap berbagai jalur angiogenik (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* (VEGFR) 1-3, *Platelet-Derived Growth Factor Receptor* (PDGFR)- β , TIE2, dan *Fibroblast Growth Factor Receptor* (FGFR) 1), serta jalur onkogenik (RET, KIT, c-RAF/RAF-1, dan BRAF) dibandingkan sorafenib. Efikasi dan keamanan regorafenib dengan dosis 1 x 160 mg per hari selama tiga minggu dengan siklus setiap empat minggu, telah diteliti dalam studi acak tersamar ganda fase III (studi RESORCE). Studi ini melibatkan 573 pasien KSH (regorafenib: 379 pasien dan plasebo 194 pasien) yang tidak dapat direseksi, yang mengalami progresifitas radiologis selama pemberian sorafenib, serta memiliki fungsi hati *Child-Pugh* A. Karena struktur molekularnya yang sama dengan sorafenib, kriteria seleksi dalam penelitian ini adalah pasien yang toleran terhadap sorafenib pada dosis ≥ 400 mg per hari selama ≥ 20 hari dari 28 hari terakhir. Regorafenib memberikan manfaat perbaikan OS yang signifikan bila dibandingkan dengan plasebo (10,7 vs 7,8 bulan, HR 0,63, 95% IK 0,5–0,79). *Secondary endpoints* meliputi perbaikan TTP (3,2 vs 1,5 bulan) dan *objective response rate* (11% vs 4%, $p=0,005$). Profil efek samping sama dengan sorafenib, seperti peningkatan insidensi *hand-foot skin reaction* (derajat ≥ 3 : 13% vs 1%), hipertensi (derajat ≥ 3 : 15% vs 3%), diare (derajat ≥ 3 : 3% vs 0%), dan *fatigue* (derajat ≥ 3 : 9% vs 5%), bila dibandingkan dengan plasebo.

Pada analisis eksploratorik *post-hoc* pada pasien yang diikutsertakan dalam studi RESORCE, median kesintasan sejak

dimulainya sorafenib adalah 26 bulan pada kelompok regorafenib vs 19,2 bulan pada kelompok plasebo. Hal ini menunjukkan bahwa median kesintasan pasien yang merupakan kandidat terapi sistemik lini pertama dan lini kedua dapat mencapai kesintasan absolut hingga melebihi dua tahun. Sebagai catatan, panjangnya kesintasan absolut tersebut berlaku pada populasi pasien tertentu yang toleran terhadap sorafenib dan tetap memiliki fungsi hati serta *performance status* yang baik meskipun didapatkan progresifitas radiologis.

e. Ramucirumab

Ramucirumab adalah antibodi anti-VEGF monoklonal IgG yang menghambat angiogenesis dengan cara berikatan pada VEGFR2. Efikasi dan tolerabilitas ramucirumab pertama kali diuji dalam studi REACH sebagai terapi lini kedua setelah gagal dengan sorafenib atau tidak toleran terhadap sorafenib. Dalam studi REACH, terdapat 565 pasien KSH dengan riwayat sorafenib yang dirandomisasi dengan perbandingan 1:1 untuk mendapat ramucirumab intravena pada hari ke-1 dari setiap siklus 14 hari atau plasebo. Studi ini gagal mencapai *primary endpoint* dengan median kesintasan 9,2 bulan pada kelompok ramucirumab versus 7,6 bulan pada kelompok plasebo (HR 0,87, 95% IK 0,72–1,05). Analisis *post-hoc* pada kelompok pasien dengan kadar AFP serum ≥ 400 ng/dL menunjukkan adanya perbaikan kesintasan pada kelompok ini.

Ramucirumab diteliti kembali pada studi REACH-II, yang merupakan studi fase III pada 292 pasien KSH dengan *Child-Pugh A* dan AFP ≥ 400 ng/dL. Ramucirumab terbukti dapat memperbaiki OS dengan median kesintasan sebesar 8,5 bulan pada kelompok ramucirumab vs 7,3 bulan pada kelompok plasebo (HR 0,71, 95% IK 0,5–0,95). Pada kelompok ramucirumab juga didapatkan perbaikan PFS yang signifikan (median 2,8 bulan vs 1,6 bulan; HR 0,45, 95% IK 0,34–0,6), namun tidak didapatkan perbaikan *objective response rates* yang signifikan (4,6% vs 1,1%, $p=0,17$). Ramucirumab dapat ditoleransi dengan cukup baik, dengan efek samping yang paling sering ditemukan bila dibandingkan dengan plasebo adalah hipertensi (derajat ≥ 3 : 13% vs 5%) dan hiponatremia (derajat ≥ 3 : 11% vs 0%).

f. Cabozantinib

Cabozantinib adalah suatu penghambat tirosin kinase yang menghambat reseptor c-MET, VEGFR2, dan AXL. Dalam studi fase III lini dua (studi CELESTIAL), sebanyak 707 pasien dengan KSH yang tidak dapat direseksi dan gagal dengan terapi sorafenib dirandomisasi 2:1 untuk mendapatkan cabozantinib atau plasebo. Berbeda dengan studi RESORCE, studi CELESTIAL mengikutsertakan pasien yang mengalami progresifitas dalam terapi sorafenib dan pasien yang tidak toleran terhadap sorafenib. Studi ini juga memperbolehkan pasien yang telah mendapat satu jenis terapi sistemik lain di luar sorafenib untuk diikutsertakan sebagai subyek penelitian. Dengan demikian, studi CELESTIAL mengevaluasi cabozantinib sebagai terapi lini kedua atau lini ketiga. Median OS pada kelompok cabozantinib adalah 10,2 bulan dan kelompok plasebo adalah 8 bulan (HR 0,76, 95% IK 0,63–0,92). Didapatkan juga perbaikan *secondary endpoints*, termasuk PFS (5,2 bulan vs 1,9 bulan) dan *objective response rates* (4% vs 0,4%). Dalam analisis subgroup pada pasien yang hanya pernah mendapat sorafenib sebelumnya (cabozantinib sebagai terapi lini kedua), terapi cabozantinib tetap berhubungan dengan perbaikan kesintasan yang signifikan (11,3 vs 7,2 bulan; HR 0,70, 95% IK 0,55–0,88). Studi ini dihentikan pada analisis interim kedua karena efikasi cabozantinib.

Efek samping yang paling sering ditemukan adalah *hand-foot skin reaction* (derajat ≥ 3 : 17% vs 0%), hipertensi (derajat ≥ 3 : 16% vs 2%), diare (derajat ≥ 3 : 10% vs 2%), dan *fatigue* (derajat ≥ 3 : 10% vs 4%), dan astenia (derajat ≥ 3 : 7% vs 2%) bila dibandingkan dengan plasebo. Penurunan dosis dilakukan pada 62%, penghentian obat karena efek samping terkait obat terjadi pada 16%, dan median rerata dosis harian cabozantinib adalah 35,8 mg.

g. Nivolumab

Nivolumab adalah suatu antibodi monoklonal *human IgG4 anti-programmed death-1* yang menghambat *immune checkpoint signalling*. Nivolumab menghambat sinyal yang mencegah sel T yang teraktivasi untuk menyerang sel kanker. Bila dibandingkan dengan kemoterapi, terapi nivolumab dapat memperbaiki kesintasan pada berbagai jenis kanker, seperti melanoma, kanker

paru jenis *non-small cell*, dan karsinoma sel ginjal. Studi fase I/II *CheckMate 040* meneliti pemberian nivolumab pada pasien KSH stadium lanjut yang tidak respons terhadap terapi sorafenib sebelumnya atau belum pernah mendapat sorafenib atau intoleran terhadap sorafenib, dan tidak dapat dilakukan reseksi atau terapi lokoregional. Pada fase *dose-expansion* dalam studi tersebut, pasien mendapat nivolumab dengan dosis 3 mg/kgBB, dan tercapai *Objective Response Rate* (ORR) sebesar 20% dengan median durasi respons sebesar 9,9 bulan, dan angka kesintasan 9 bulan sebesar 74%. Pada sub-analisis penelitian *CheckMate 040* pada populasi Asia didapatkan bahwa respons terapi dan profil keamanan nivolumab pada populasi Asia sama dengan keseluruhan populasi yang mendapat terapi nivolumab. Pada bulan September 2017, FDA menyetujui penggunaan nivolumab sebagai terapi lini kedua untuk pasien KSH stadium lanjut yang sebelumnya gagal atau tidak toleran dengan terapi sorafenib. Uji klinis fase III nivolumab vs sorafenib sebagai terapi lini pertama pada KSH stadium lanjut tidak menunjukkan adanya perbedaan kesintasan yang signifikan secara statistik di antara kedua kelompok.

h. Pembrolizumab

Pembrolizumab adalah suatu antibodi monoklonal anti-PD-1 yang memiliki aktivitas antitumor dan profil keamanan yang dapat ditolerir pada beberapa kanker, seperti melanoma, kanker paru *non-small cell*, kanker kepala dan leher, karsinoma sel skuamosa, kanker lambung dan urotelial, serta limfoma Hodgkin. Pada bulan November 2018, FDA menyetujui penggunaan pembrolizumab pada pasien KSH yang sebelumnya diobati dengan sorafenib berdasarkan studi KEYNOTE 224, suatu studi fase II, *single arm*, multisenter, yang melibatkan 104 pasien yang mengalami progresifitas penyakit pada saat diterapi dengan sorafenib atau sesudah terapi sorafenib atau tidak toleran terhadap sorafenib. Angka respons keseluruhan adalah 17% (95% IK 11–26%). Sama seperti hasil studi *Checkmate 040*, pasien dapat mencapai respons yang bertahan lama, dengan 56% dapat mempertahankan respons hingga lebih dari 1 tahun. Dosis pembrolizumab yang diberikan dalam studi tersebut adalah 200

mg intravena setiap tiga minggu, diberikan pada hari pertama dari setiap siklus tiga minggu, sampai 35 siklus (lebih kurang dua tahun) atau sampai penyakit mengalami progresifitas atau pasien mengalami efek samping yang tidak dapat ditoleransi. Efek samping pembrolizumab yang berhubungan dengan sistem imun antara lain adalah hipotiroidisme dan insufisiensi adrenal.

Dalam studi fase III KEYNOTE-240, 413 pasien KSH stadium lanjut dirandomisasi untuk mendapat pembrolizumab atau *best supportive care* sebagai terapi lini kedua. *Co-primary endpoints* adalah OS dan PFS. Kelompok yang mendapat pembrolizumab berhasil mencapai OS yang lebih panjang, yaitu 13,9 bulan vs 10,6 bulan (HR 0,78, 95% IK 0,61–0,99) dan PFS yang lebih panjang, yaitu 3 bulan vs 2,8 bulan (HR 0,72, 95% IK 0,57–0,90). Algoritma pemberian terapi sistemik pada KSH stadium lanjut dapat dilihat pada Gambar 6. Kombinasi imunoterapi dengan terapi target atau imunoterapi kombo akan menjadi pilihan terapi di masa mendatang. Saat ini berbagai penelitian fase tiga tengah dilakukan untuk menilai efikasi kedua pilihan terapi ini.

i. Kombinasi Imunoterapi

Tremelimumab adalah suatu antibodi monoklonal anti-CTLA-4 IgG2 yang merupakan penghambat *immune checkpoint* pertama yang diuji coba pada penderita KSH stadium lanjut, yaitu pada 21 pasien KSH stadium lanjut akibat hepatitis C. Didapatkan *response rate* sebesar 17% dan median *time-to-progression* sebesar 6,5 bulan. Median *overall survival* didapatkan sebesar 8,2 bulan dengan probabilitas *survival* pada satu tahun sebesar 43%. Kombinasi anti-PD-1/anti-PD-L1 dengan anti-CTLA-4, yaitu nivolumab dan tremelimumab, adalah kombinasi imunoterapi yang paling luas diteliti. Didapatkan *Objective Response Rate* (ORR) sebesar 40–60% pada pasien dengan melanoma stadium lanjut, kanker paru *non-small cell*, dan karsinoma sel ginjal, dan regimen ini sudah disetujui sebagai terapi lini pertama untuk karsinoma sel ginjal stadium lanjut karena memberikan hasil OS dan ORR yang lebih baik dibandingkan sunitinib. Kombinasi tremelimumab dan durvalumab (anti-PD-L1) memberikan ORR sebesar 15% pada pasien KSH stadium lanjut yang mengalami progresifitas setelah atau intoleran terhadap terapi sorafenib.

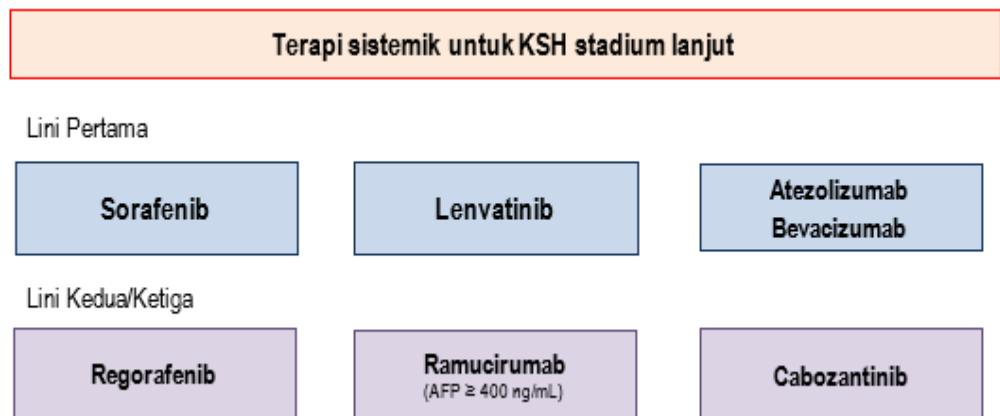
Nivolumab dan ipilimumab saat ini tengah diteliti pada pasien KSH stadium lanjut yang mengalami progresifitas penyakit setelah terapi sorafenib.

Sorafenib atau lenvatinib atau atezolizumab-bevacizumab diindikasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien KSH *unresectable* dengan penyebaran ekstrahepatik atau invasi vaskular yang memiliki fungsi hati yang masih baik (*Child-Pugh A*) dan *performance status* ECOG 0–2, atau pasien KSH yang gagal atau refrakter terhadap TACE atau tidak cocok (*unsuitable*) untuk TACE atau memiliki kontraindikasi terhadap TACE. (Rekomendasi A1)

Pemeriksaan esofagogastroduodenoskopi (EGD) perlu dilakukan sebelum pemberian atezolizumab-bevacizumab untuk menilai adanya varises esofagus atau varises gaster. (Rekomendasi B1)

Regorafenib atau ramucirumab atau cabozantinib dapat diberikan sebagai terapi lini kedua pada pasien KSH dengan fungsi hati *Child-Pugh A*, ECOG 0–2, yang mengalami progresifitas dalam terapi sistemik lini pertama. Regorafenib diberikan pada pasien yang toleran terhadap sorafenib. Ramucirumab hanya dapat diberikan pada pasien yang memiliki kadar AFP awal >400 ng/mL. (Rekomendasi A1)

Kemoterapi sistemik, tamoksifen, anti-androgen, dan obat herbal tidak dianjurkan untuk tata laksana pasien KSH. (Rekomendasi A1)



Gambar 6. Algoritma pemberian terapi sistemik pada KSH stadium lanjut

j. **Diagnosis dan Penatalaksanaan Toksisitas akibat Penghambat *Immune Checkpoint* pada Karsinoma Sel Hati**

Molekul *immune checkpoint* berfungsi mengatur respons imun, mencegah aktivasi sistem imun yang tidak pada tempatnya, dan mengatur *self-tolerance*. Akan tetapi, molekul ini juga menjadi salah satu metode yang digunakan oleh tumor untuk menghindari *immune surveillance*. Oleh karena itu, penghambat molekul *immune checkpoint* saat ini merupakan terapi antikanker yang banyak diteliti dan mulai digunakan pada berbagai jenis kanker. Saat ini sejumlah uji klinis fase III yang menilai efikasi kombinasi molekul *immune checkpoint* dengan penghambat tirosin kinase, antibodi anti-angiogenesis, atau penghambat *immune checkpoint* lain pada penderita KSH stadium lanjut sedang berlangsung. Baru-baru ini kombinasi atezolizumab dan bevacizumab menunjukkan *progression-free* dan *overall survival* yang lebih baik dibandingkan dengan sorafenib. Hal ini menunjukkan bahwa di masa mendatang penghambat *immune checkpoint* mungkin menjadi terapi standar tata laksana KSH di seluruh dunia.

Karena peran molekul *immune checkpoint* sangat penting dalam mempertahankan homeostasis sistem imun, penghambatan molekul ini akan mengakibatkan efek samping terkait imunitas (*Immune-Related Adverse Events/irAEs*), yang terjadi akibat gangguan *self-tolerance* dan dapat melibatkan hampir semua organ tubuh. Ketika penghambat *immune checkpoint* digunakan sebagai agen tunggal, *irAEs* cukup sering terjadi dan umumnya masih dapat diterapi, meskipun kadang-kadang dapat muncul efek samping yang mengancam nyawa. Pada penggunaan penghambat PD-1 atau PD-L1, munculnya *irAEs* tidak berhubungan dengan dosis dan insidensinya sebesar 27% (untuk semua derajat) dan 6% untuk derajat 3 atau lebih tinggi. Pada penggunaan penghambat CTLA-4, besarnya insidensi *irAEs* tergantung pada dosis dan insidensinya sebesar 72% (untuk semua derajat) dan 24% untuk derajat 3 atau lebih.

Efek samping yang dapat muncul pada penggunaan anti PD-1 atau PD-L1 berdasarkan sistem organ antara lain adalah kulit (gatal, ruam, ruam makulopapular, vitiligo, dan dermatitis), sistem endokrin (hipotiroidisme, hipertiroidisme, hipofisitis,

tiroiditis, dan peningkatan AST/ALT/bilirubin), sistem pernapasan (pneumonitis, infiltrasi paru, dan penyakit paru interstitial), dan sistem urinarius (peningkatan kreatinin, nefritis, dan gagal ginjal). Insidensi irAEs bervariasi tergantung pada jenis kanker dan jenis obat yang diberikan dengan insidensi kematian akibat irAEs sekitar 0,17%. Efek samping yang muncul pada penggunaan anti CTLA-4 antara lain adalah lesi kulit (ruam, pruritus, vitiligo), kolitis, dan yang lebih jarang adalah hepatitis, hipofisitis, tiroiditis, dan beberapa kejadian langka, seperti sarcoidosis, uveitis, sindroma Guillain-Barre, *immune-mediated cytopenia*, dan polimialgia reumatika. Akan tetapi, perlu diketahui bahwa tidak ada satu pun meta-analisis di atas yang melibatkan pasien dengan KSH. Sampai saat ini mekanisme munculnya irAEs belum diketahui, namun diduga berkaitan dengan aktivasi dan infiltrasi sel T.

KSH umumnya terjadi pada pasien dengan penyakit hati kronik dan penyakit hati kronik tersebut dapat menimbulkan gejala sistemik. Gejala disfungsi organ akibat penyakit hati dapat menimbulkan tanda dan gejala yang dapat saling berumpang tindih dengan gejala *irAEs*. Oleh karena itu, diperlukan interpretasi yang hati-hati untuk membedakan apakah gejala yang muncul disebabkan karena manifestasi hepatic dan ekstrahepatik dari sirosis atau merupakan gejala *irAEs*. Manajemen umum *irAEs non-liver* pada pasien KSH dapat dilihat pada Tabel 10. Derajat beratnya efek samping ditentukan berdasarkan klasifikasi *Common Terminology Criteria For Adverse Events* (CTCAE) versi 5.0. Derajat satu adalah efek samping ringan, yaitu asimtomatik atau simtomatik ringan dan cukup dilakukan observasi klinis atau diagnostik. Derajat dua adalah efek samping sedang dan memerlukan intervensi lokal atau non-invasif, serta mengganggu aktivitas sehari-hari. Derajat tiga adalah efek samping berat atau signifikan secara medis, namun tidak mengancam nyawa. Perawatan di rumah sakit atau perpanjangan masa rawat diperlukan untuk tata laksana efek samping derajat tiga. Derajat empat adalah efek samping yang mengancam nyawa dan memerlukan intervensi sesegera

mungkin. Derajat lima adalah kematian yang berhubungan dengan efek samping.

Tabel 10. Manajemen umum toksisitas terkait imun dengan manifestasi klinis di luar organ hati pada pasien KSH

CTCAE versi 5.0	Derajat 1 Ringan	Derajat 2 Sedang	Derajat 3 Berat	Derajat 4 Mengancam nyawa
Modifikasi PIC	- Terapi PIC dilanjutkan - Pertimbangkan menunda PIC pada kecurigaan pneumonitis atau miokarditis selama proses diagnostik	- Tunda PIC sampai gejala \leq derajat 1 (kecuali untuk hipotiroidisme, adrenalitis, ruam ringan, atau neuropati sensorik) - PIC dapat dilanjutkan setelah proses <i>tapering</i> terapi steroid selesai - Pertimbangkan penghentian terapi secara permanen bila terjadi pneumonitis, miokarditis, sindroma neuromotor perifer, berdasarkan pertimbangan klinis	- Penghambat CTLA-4 dihentikan secara permanen pada jenis efek samping apapun - Penghambat PD-(L)-1 dihentikan secara permanen kecuali pada hipotiroidisme, insufisiensi adrenal, nefritis, atau ruam yang sembuh dalam 30 hari	- Terapi PIC dihentikan secara permanen
Pemantauan	- Lakukan pemantauan setiap dua minggu atau lebih sering tergantung pada <i>irAE</i> dan penilaian klinis	- Rujuk ke spesialis terkait - Lakukan pemantauan setiap 1 minggu atau lebih sering	- Lakukan pemantauan tiap 2-3 hari atau lebih sering tergantung pada <i>irAE</i> dan	- Pemantauan terus menerus selama perawatan di rumah sakit

CTCAE versi 5.0	Derajat 1 Ringan	Derajat 2 Sedang	Derajat 3 Berat	Derajat 4 Mengancam nyawa
		tergantung pada <i>irAE</i> dan penilaian klinis	penilaian klinis - Rujuk ke spesialis terkait	
Terapi medis	- Tidak diperlukan	- Mulai steroid (prednison dengan dosis 0,5-1 mg/kgBB/hari atau ekuivalen per oral atau intravena) - Apabila memburuk, diterapi sebagai derajat 3	- Mulai steroid segera (prednisone 1-2 mg/kgBB/hari atau ekuivalen iv). Pemberian steroid intravena pada pneumonitis, diare, dan gejala lain tergantung pada penilaian klinis - Apabila tidak ada perbaikan, pertimbangkan pemberian infliximab, khususnya untuk pneumonitis dan kolitis	- Diterapi sebagai derajat 3

Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE), Penghambat Immune Checkpoint (PIC), irAE, immune-related adverse event

H. Penilaian Respons Terapi

Penilaian respons terapi pada Karsinoma Sel Hati (KSH) harus didasarkan pada kriteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* yang telah dimodifikasi (*mRECIST*) yang dapat dilihat pada Tabel 11 atau LI-RADS. Penggunaan kadar serum biomarker (contoh: AFP) sebagai penanda respons terapi saat ini belum direkomendasikan. Pemeriksaan lanjutan yang dianjurkan untuk mendeteksi rekurensi adalah CT atau MRI setiap tiga bulan selama satu tahun pertama, dan selanjutnya

setiap enam bulan sampai dengan dua tahun. Selanjutnya, ultrasonografi setiap enam bulan dianjurkan untuk dilakukan secara rutin.

1. Algoritma Respons Terapi

Algoritma respons terapi dibuat untuk standardisasi pelaporan dari observasi lesi yang diterapi lokoregional, tidak tergantung kepada kategori LI-RADS sebelum terapi dan pola penyangatan yang bervariasi. Algoritma ini mirip mRECIST yang menggunakan penilaian utama berdasarkan penyangatan tumor oleh arteri, tetapi definisi viabilitas tumor lebih dikembangkan lagi.

Algoritma ini diberikan kepada setiap lesi, sehingga dapat ditemukan kategori yang berbeda pada lesi yang berbeda di pasien yang sama. Lesi multipel dengan kategori yang sama dapat dilaporkan secara kolektif oleh radiolog.

2. LR-TR *nonevaluable*

Definisi LR-TR *nonevaluable* adalah respons terapi tidak dapat dievaluasi secara bermakna karena teknik pencitraan tidak sesuai atau kualitas tidak memadai. Kriteria LR-TR *Nonevaluable* adalah: penyangatan lesi tidak dapat dikarakterisasi karena tidak terdapat fase kontras yang direkomendasikan atau degradasi gambar.

Pasien LR-TR *nonevaluable* sebaiknya dilakukan evaluasi dalam atau kurang dari tiga bulan dengan modalitas yang sama (apabila diakibatkan artefak atau kesalahan teknis yang dapat diperbaiki) atau alternatif (apabila modalitas atau agen kontras yang berbeda akan memberikan informasi diagnostik yang lebih baik).

3. LR-TR *Nonviable*

Definisi LR-TR *Nonviable* adalah kemungkinan adanya tumor *viable* pasca terapi rendah atau tidak ada. Kriteria LR-TR *Nonviable* adalah: tidak ada penyangatan lesi atau pola penyangatan sesuai dengan yang diharapkan pasca terapi spesifik. Pola penyangatan sesuai yang diharapkan pasca terapi spesifik bergantung kepada terapinya, dan mencakup: penyangatan cincin tipis di sekitar zona ablasi atau tumor yang diembolisasi; area geografik dari penyangatan perilesi tanpa gambaran *washout*; fokus non-massa dari penyangatan perilesi tanpa gambaran *washout*.

Pasien LR-TR *Nonviable* sebaiknya dilakukan evaluasi dalam atau kurang dari tiga bulan dengan modalitas yang sama (pilihan utama di sebagian besar kasus) atau alternatif (apabila modalitas atau agen

kontras yang berbeda akan memberikan informasi diagnostik yang lebih baik). Secara korelasi patologis, tidak adanya penyangatan lesi bukan berarti respons patologi komplis. Pemeriksaan radiologi tidak sensitif terhadap residu tumor mikroskopis atau fokus kecil yang mungkin hanya bisa terdeteksi pada evaluasi histologi.

4. LR-TR *Equivocal*

Definisi LR-TR *Equivocal* adalah kemungkinan ada atau tidak adanya tumor viable pasca terapi berimbang. Kriteria LR-TR *Equivocal* adalah: penyangatan tidak sesuai yang diharapkan untuk terapi spesifik dan tidak memenuhi kriteria untuk kemungkinan atau definitif *viable*. Viabilitas *equivocal* hanya digunakan apabila diferensiasi antara tumor *viabel* dan *non-viabel* tidak dapat ditentukan meskipun teknik pencitraan sudah memadai.

Pasien LR-TR *Equivocal* sebaiknya dilakukan evaluasi dalam atau kurang dari tiga bulan dengan modalitas yang sama (pilihan utama di sebagian besar kasus) atau alternatif (apabila modalitas atau agen kontras yang berbeda akan memberikan informasi diagnostik yang lebih baik).

Contoh viabilitas *equivocal*: penyangatan cincin fase arteri lebih tebal dari yang diharapkan tetapi tidak nodular diskret; penyangatan progresif atau ringan di dalam lesi yang sebelumnya menunjukkan penyangatan fase arteri dan *washout* sebelum diterapi (mungkin menunjukkan fibrosis); fase arteri tidak memadai namun fase vena porta menunjukkan penyangatan; penyangatan tumor dapat menghilang bertahap pasca terapi, membedakan antara penyangatan yang menghilang bertahap dengan tumor viable sulit dilakukan dalam hitungan hari hingga minggu pasca ablasi, dapat dibutuhkan *follow-up*.

5. LR-TR *Viable*

Definisi LR-TR *Viable* adalah kemungkinan adanya tumor viable pasca terapi tinggi atau definitif. Kriteria LR-TR *Viable* adalah gambaran nodul, menyerupai massa, atau pola ireguler tebal di dalam atau di sepanjang lesi yang diterapi dengan: penyangatan fase arteri; atau gambaran *washout*; atau penyangatan menyerupai sebelum terapi. Meskipun masih *viable*, tumor yang tidak menunjukkan penyangatan fase arteri atau gambaran *washout* kemungkinan besar tidak akan menunjukkan karakteristik tersebut pasca terapi, sehingga

penyangatan dinamik lesi yang menyerupai penyangatan sebelum terapi biasanya mengindikasikan tumor *viable* (contohnya penyangatan tepi atau cincin). Pasien LR-TR *Viable* sebaiknya dilakukan diskusi multidisiplin untuk penanganan secara konsensus, seringkali diterapi ulang.

Meskipun penambahan ukuran tumor yang menyangat sering dianggap sebagai tumor *viabel*, tetapi tidak termasuk kriteria LR-TR *Viable*. Lesi yang benar bertumbuh umumnya akan menunjukkan pola penyangatan nodular atau menyerupai massa seiring berjalannya waktu. Oleh karena itu, tidak terdapat kriteria ambang batas pertumbuhan untuk LR-TR *Viable*.

6. Pengukuran Respons Terapi

Setelah menerapkan algoritma respons terapi dan didapatkan tumor LR-TR *Viable* atau *Equivocal*, perlu dilaporkan satu dimensi terbesar di sepanjang tumor yang menyangat, tidak mencakup area yang tidak menyangat di antaranya. Pengukuran dapat dilakukan pada fase arteri (lesi dengan APHE) atau fase lain (contohnya pada lesi dengan *washout*) di bidang standar apapun.

Panduan pengukuran dan algoritma respons terapi LI-RADS dibuat berdasarkan panduan dari mRECIST yang menyatakan secara spesifik bahwa penyangatan tumor harus diukur pada fase arteri, namun LI-RADS memungkinkan pengukuran tumor yang tidak memiliki APHE. Apabila radiolog merasa melaporkan satu dimensi untuk tumor *viabel* tidak memadai, maka dapat dilaporkan juga informasi lain dari lesi tersebut untuk membantu klinisi. Dapat juga dilaporkan kategori LR dan ukuran observasi sebelum terapi sebagai pembandingan untuk membantu klinisi lebih memperkirakan derajat respons terapi.

7. *Tie-Breaking* Rules Respons Terapi

Apabila diperlukan, dapat diterapkan aturan dalam menentukan keputusan. Apabila tidak yakin di antara dua kategori, pilih kategori dengan keyakinan yang lebih rendah, contohnya LR-TR *Equivocal*. LR-TR *Equivocal* memiliki keyakinan yang lebih rendah akan *nonviabilitas* dibandingkan LR-TR *Nonviable*, dan keyakinan yang lebih rendah akan *viabilitas* dibandingkan LR-TR *Viable*.

8. Pelaporan Observasi Pasca Terapi

Untuk pasien dengan penyakit terbatas, setiap observasi dilaporkan kategori LI-RADS pasca terapi (serta ukuran tumor *viabel*) secara

terpisah, dan mencantumkan ukuran dan kategori LI-RADS sebelum terapi dari observasi tersebut sebagai perbandingan untuk melihat derajat respons dan membantu mengidentifikasi eligibilitas transplantasi pasca terapi. Contohnya:

- a. LR-TR *Nonviable* (sebelum terapi LR-5, 22 mm)
- b. LR-TR *Viable* 20 mm (sebelum terapi LR-5, 32 mm)

Penilaian respons terapi pada KSH harus didasarkan pada kriteria *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) atau LI-RADS. (Rekomendasi A1)

Penilaian respons terapi dapat dilakukan dengan CT atau MRI tiga fase, namun pada kasus-kasus pasca TACE, MRI lebih baik dibandingkan dengan CT. (Rekomendasi B1)

Penggunaan kadar serum biomarker (contoh: AFP) sebagai penanda respons terapi harus diinterpretasi secara hati-hati. (Rekomendasi A1)

Pemeriksaan lanjutan yang dianjurkan untuk mendeteksi rekurensi adalah CT atau MRI setiap tiga bulan selama satu tahun pertama, dan selanjutnya setiap enam bulan sampai dengan dua tahun. (Rekomendasi B2)

Untuk seterusnya, dianjurkan untuk melakukan ultrasonografi setiap enam bulan.

Follow-up untuk menilai *time to progression* direkomendasikan dengan CT dan atau MRI setiap enam sampai delapan minggu. (Rekomendasi B2)

Tabel 11. Penilaian Respons Terapi dengan Kriteria mRECIST

Lesi Target Kategori Respons	mRECIST
CR	Hilangnya penyngatan arterial intratumoral pada semua lesi target
PR	Paling sedikit terdapat penurunan 30% pada diameter total lesi target <i>viable</i> (lesi yang menyangat pada fase arterial) dibandingkan dengan diameter total lesi target sebelumnya (<i>baseline</i>)
SD	Kasus yang tidak termasuk dalam kriteria PR atau PD
PD	Peningkatan minimal 20% dari diameter total lesi target <i>viable</i> , dibandingkan dengan penjumlahan terkecil dari total diameter lesi target <i>viable</i> yang tercatat sejak terapi dimulai
Lesi Non-Target Kategori Respons	mRECIST
CR	Hilangnya seluruh penyngatan arterial pada semua lesi non-target
IR/SD	Menetapnya penyngatan arterial intratumoral pada satu atau lebih lesi non-target
PD	Munculnya satu atau lebih lesi baru dan atau progresifitas dari lesi non-target yang telah ada sebelumnya.
Rekomendasi mRECIST	
Efusi pleura dan asites	Konfirmasi sitopatologik diperlukan untuk menetapkan apakah efusi dan asites yang memburuk pada saat terapi merupakan suatu PD
KGB porta hepatis	KGB yang terdeteksi pada daerah porta hepatis dapat dianggap maligna apabila aksis pendek KGB minimal 2 cm
Trombosis vena porta	Trombosis vena porta maligna harus dianggap sebagai lesi yang tidak dapat diukur sehingga dimasukkan ke dalam lesi non-target
Lesi baru	Suatu lesi baru dapat dianggap sebagai KSH apabila diameter terpanjang minimal 1 cm dan memiliki gambaran penyngatan yang khas untuk KSH. Sebuah lesi dengan pola radiologis atipikal dapat didiagnosis sebagai KSH apabila didapatkan penambahan diameter sebanyak 1 cm dibandingkan dengan hasil pencitraan sebelumnya.

Keterangan: *Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (mRECIST), *Complete Respons* (CR), *Incomplete Response* (IR), *Partial Response* (PR), *Stable Disease* (SD), *Progressive Disease* (PD), Kelenjar Getah Bening (KGB).

I. Terapi Gizi Medis pada Karsinoma Sel Hati

Malnutrisi merupakan masalah yang sering terjadi namun sering kurang mendapat perhatian pada pasien kanker. Berdasarkan konsensus *Academy of Nutrition and Dietetic (AND)* dan *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)*, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)*, dan *Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)*, malnutrisi didefinisikan sebagai penurunan berat badan yang tidak direncanakan sebanyak $>10\%$ dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan $>5\%$ dalam waktu tiga bulan, disertai dengan salah satu pilihan berikut: (1) indeks massa tubuh (IMT) $<20 \text{ kg/m}^2$ pada usia <70 tahun atau IMT $<22 \text{ kg/m}^2$ pada usia ≥ 70 tahun, (2) *Fat Free Mass Index (FFMI)* $<15 \text{ kg/m}^2$ untuk perempuan atau FFMI $<17 \text{ kg/m}^2$ untuk laki-laki.

Dalam Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Malnutrisi pada Dewasa 2019 dinyatakan bahwa diagnosis malnutrisi pada dewasa tidak hanya didasarkan pada IMT. Diagnosis malnutrisi juga dapat ditegakkan bila terdapat dua atau lebih karakteristik berikut, yaitu 1) asupan kalori yang tidak adekuat, 2) penurunan berat badan, 3) penurunan massa otot, 4) penurunan lemak subkutan, 5) akumulasi cairan lokal dan *general* atau penurunan status fungsional. Sebagai contoh, seorang pasien dengan IMT 20 kg/m^2 (normal) namun telah mengalami penurunan berat badan lebih dari 5% dalam kurun waktu tiga bulan atau lebih dari 10% dalam waktu 6 bulan akan didiagnosis malnutrisi.

Pendekatan diagnosis malnutrisi dikerjakan melalui dua tahap. Tahap pertama adalah skrining untuk mengidentifikasi status “berisiko” dengan menggunakan alat skrining yang sudah divalidasi. Tahap kedua adalah menetapkan diagnosis dan derajat keparahan malnutrisi. Metode skrining yang dapat digunakan antara lain adalah *Subjective Global Assessment (SGA)*, *Mini Nutritional Assessment (MNA)*, *Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002)*. Adapun penegakkan diagnosis serta derajat keparahan menggunakan *Subjective Global Assessment (SGA)*. Jika skrining gizi awal memberikan skor ≥ 2 , maka diinformasikan kepada dietisien untuk dilakukan skrining gizi lanjutan dengan menggunakan *Malnutrition Universal Screening Tools (MUST)*. Jika hasil skrining lanjutan tersebut memberikan skor ≥ 2 , maka pasien berisiko tinggi malnutrisi sehingga harus mendapatkan penanganan oleh tim terapi gizi.

Langkah selanjutnya adalah identifikasi dini sindroma kaheksia dan sarkopenia. Kaheksia adalah suatu sindroma multifaktorial yang ditandai dengan hilangnya nafsu makan, berat badan, massa otot skeletal, dengan atau tanpa hilangnya jaringan lemak, dan menyebabkan *fatigue*, gangguan fungsi sehari-hari, peningkatan risiko toksisitas akibat terapi, kualitas hidup yang buruk, dan penurunan kesintasan. Kaheksia pada keganasan dapat ditemukan pada hampir 50% pasien kanker stadium lanjut. Diagnosis kaheksia ditegakkan apabila terdapat penurunan BB $\geq 5\%$ dalam waktu ≤ 12 bulan atau IMT < 20 kg/m² disertai dengan 3 dari 5 kriteria: (1) penurunan kekuatan otot, (2) *fatigue* atau kelelahan, (3) anoreksia, (4) massa lemak tubuh rendah, dan (5) abnormalitas biokimiawi, berupa peningkatan petanda inflamasi (*C-reactive Protein* (CRP) > 5 mg/L atau IL-6 > 4 pg/dL), anemia (Hb < 12 g/dL), penurunan kadar albumin serum ($< 3,2$ g/dL).

Sarkopenia adalah suatu sindroma yang ditandai dengan kehilangan massa dan kekuatan otot skelet generalisata yang progresif dan menimbulkan risiko luaran yang buruk, seperti disabilitas fisik, kualitas hidup yang buruk, dan kematian. Diagnosis sarkopenia ditegakkan berdasarkan adanya penurunan massa otot disertai dengan salah satu kriteria berikut, yaitu penurunan kekuatan otot atau penurunan performans fisik. Massa otot dapat diukur dengan antropometri, *Bio-Electric Impedance Analysis* (BIA), *Dual X-Ray Absorptiometry* (DXA), CT, dan MRI. Kekuatan otot dapat diukur dengan kekuatan genggam tangan. Performans fisik dapat diukur dengan kecepatan berjalan, *get-up-and-go test*, dan *Short Physical Performance Battery* (SPBB). Adanya sarkopenia pada saat diagnosis KSH ditegakkan merupakan faktor prediktor kesintasan yang independen.

Untuk meningkatkan status nutrisi pada pasien kanker, diperlukan tiga langkah berikut, yaitu: (1) skrining risiko nutrisi pada semua pasien kanker sejak awal terdiagnosis kanker, berapapun indeks massa tubuh dan riwayat berat badannya; (2) memperluas penilaian status nutrisi, dengan menilai anoreksia, komposisi tubuh, penanda inflamasi, *resting energy expenditure*, dan fungsi fisik; (3) menggunakan berbagai intervensi nutrisi multimodal secara individual, termasuk peningkatan asupan nutrisi, menurunkan inflamasi dan kondisi hipermetabolik, dan meningkatkan aktivitas fisik.

Bentuk tata laksana nutrisi medis tergantung pada riwayat medis pasien, nafsu makan, jenis kanker, stadium kanker, dan respons terapi. Beberapa pasien dapat mengalami progresifitas stadium kaheksia dari prekaheksia, kaheksia, lalu kaheksia refrakter yang mendekati akhir kehidupan. Beban kaheksia dapat dikurangi dengan tata laksana nutrisi komprehensif yang disesuaikan dengan kebutuhan pasien.

Mayoritas pasien kanker hati juga menderita sirosis sehingga kebutuhan energi pasien kanker hati disesuaikan juga dengan kondisi sirosis hati yang diderita. Pada pasien sirosis hati, terdapat beberapa prioritas yang harus diperhatikan. Pertama, asupan kalori sebaiknya sesuai dengan kebutuhan. Kebutuhan kalori pasien sirosis hati adalah 35–40 kkal per kgBB atau 1,2–1,4 kali *resting energy expenditure* dan 25 kkal/kgBB ideal untuk pasien obes. Jika asupan nutrisi oral tidak mencukupi maka diberikan nutrisi enteral untuk tetap mendapat manfaat dari faktor nutrisi topikal di usus, dan menjaga integritas dari mukosa lambung, *barrier* usus dan lebih murah dengan lebih sedikit komplikasi dan jika asupan belum optimal ataupun ada kontraindikasi diberikan nutrisi parenteral.

Kedua, asupan protein dianjurkan 1–1,5 gram/kgBB/hari. Restriksi protein untuk mencegah ensefalopati hepatic sudah tidak direkomendasikan lagi, namun pada pasien sirosis yang intoleran terhadap protein, protein nabati atau asam amino rantai cabang/ *Branched-Chain Amino Acids* (BCAA) (0,25 g/kgBB/hari atau 30 g/hari) dapat diberikan melalui rute oral untuk memfasilitasi asupan protein yang memadai. Selain melalui suplementasi, omega-3 dan BCAA dapat diperoleh dari sumber bahan makanan yang banyak dijumpai, seperti putih telur, ikan, ayam, daging sapi, kacang kedelai, tahu, tempe, dan polong-polongan.

Manajemen nutrisi juga harus dilanjutkan pada pasien dengan sirosis yang dijadwalkan untuk operasi elektif. Sebelum operasi, pasien harus diberikan total asupan energi 30–35 kkal/kg/hari dan asupan protein 1,2–1,5 g/kgBB/hari. Setelah fase akut pasca operasi, asupan energi 30–35 kkal/kgBB/hari dan protein 1,2–1,5 g/kgBB/hari. Untuk mencapai target kalori pada pasien obese, dapat diberikan nutrisi enteral dan/atau nutrisi parenteral dengan target asupan energi 25 kkal/kgBB/hari dan peningkatan target asupan protein 2,0–2,5 g/kgBB/hari.

Ketiga, komposisi dan frekuensi makanan sebaiknya 6–8 kali sehari dengan komposisi makronutrien yang bermacam-macam. Karena adanya perubahan kemampuan hati untuk menyimpan glikogen, asupan

karbohidrat bersama dengan protein dapat membantu alokasi protein untuk mempertahankan dan menambah massa otot. Dengan variasi makan besar dan snack dengan frekuensi yang regular dan sering dapat membantu pasien mencapai kebutuhan nutrisinya dan mengurangi waktu tubuh pasien berada dalam kondisi puasa. Oleh karena itu, disarankan agar pasien mengkonsumsi snack sebelum tidur yang mengandung karbohidrat dan protein. Asupan karbohidrat mencakup 50–60% dari kebutuhan energi non-protein.

Prioritas keempat adalah sumber protein dan lipid sebaiknya dari berbagai sumber dan untuk mencukupi asupan nutrisi dan mencegah komplikasi. Vitamin yang larut dalam air, terutama tiamin, dan vitamin yang larut dalam lemak seperti vitamin D dan vitamin A diberikan untuk mengobati defisiensi yang dikonfirmasi atau dicurigai secara klinis dan suplemen mineral seng untuk memperbaiki *dysgeusia* secara tidak langsung dapat meningkatkan asupan makanan dan status gizi. EPA 1,4–2 gram per hari direkomendasikan untuk meningkatkan nafsu makan dan berat badan. Untuk pencegahan kegagalan saluran cerna akibat penyakit hati, perlu dilakukan pencegahan infeksi dan *overfeeding* nutrisi parenteral dengan pembatasan dosis lipid berbasis minyak kedelai menjadi 1,0 g/kgBB/hari.

Nutrisi spesifik *Immuno-Modulating Diet* (IMD) sebagai bagian dari nutrisi enteral atau nutrisi parenteral dipertimbangkan untuk membantu menurunkan produksi sitokin inflamasi dan perbaikan cedera hati nekrotik dan imunosupresi pasca transplantasi dan operasi. Asupan glutamin dipeptida, arginin, nukleotida, dan asam lemak omega-3 disarankan untuk meminimalkan iskemia atau kerusakan reperfusi organ donor. Arginine merangsang pelepasan hormon pertumbuhan, pelepasan insulin, meningkatkan keseimbangan nitrogen, meningkatkan penyembuhan luka, memperkuat fungsi kekebalan, dan meningkatkan biosintesis oksida nitrat. IMD yang diperkaya dengan *Hydrolyzed Whey Peptide* (HWP), terbukti menurunkan bakteremia pasca-transplantasi, infeksi dan kematian dibandingkan dengan diet konvensional. Manfaat ini dikaitkan dengan sifat antioksidan, antihipertensi, antivirus, anti-inflamasi, dan antibakteri dari HWP karena kaya akan laktoferin, laktoglobulin, laktalbumin, glikomakropeptida, dan imunoglobulin. Laktoferin melindungi terhadap perkembangan hepatitis yang disebabkan oleh sensitisasi sel Kupffer oleh lipopolisakarida dan menghambat produksi

sitokin inflamasi seperti TNF-a, IL-1, dan IL-6 dalam monosit. IMD diperkaya dengan HWP yang mengandung isomaltulosa disakarida (glukosa plus fruktosa dengan ikatan glikosidik). Isomaltulosa sering digunakan sebagai pengganti gula dalam diet untuk pasien diabetes melitus karena dapat mencegah hiperglikemia pasca prandial karena resolusi yang lambat. IMD yang diperkaya dengan HWP dapat menurunkan kejadian hiperglikemia pasca transplantasi secara signifikan.

Berikut adalah ringkasan rekomendasi tata laksana nutrisi pada pasien kanker hati:

Skrining gizi dianjurkan untuk dilakukan pada semua pasien kanker hati yang baru terdiagnosis. (Rekomendasi B1)

Penilaian lanjutan dilakukan pada pasien dengan risiko malnutrisi untuk memastikan adanya malnutrisi dan derajat keparahan malnutrisi. (Rekomendasi B1)

Derajat keparahan malnutrisi ditentukan dengan *Subjective Global Assessment* (SGA). (Rekomendasi A1)

Penilaian sarkopenia dan kaheksia perlu dilakukan dalam penilaian status nutrisi. (Rekomendasi B1)

Penilaian fungsi otot dengan penilaian kekuatan genggam dan atau *short physical performance battery* perlu dilakukan dalam penilaian status nutrisi. (Rekomendasi B1)

Penilaian asupan gizi dianjurkan untuk dilakukan oleh tenaga terlatih (idealnya adalah seorang dietisien dengan pengetahuan manajemen pasien dengan penyakit hati) sebagai bagian dari tim dengan ahli hepatolog atau dokter spesialis gizi. Penilaian meliputi kualitas dan kuantitas makanan dan suplemen, cairan, kandungan natrium dalam makanan, jumlah porsi makan dan waktu pemberian serta hambatan untuk makan. (Rekomendasi B1)

Kebutuhan energi pasien kanker hati sebaiknya tidak kurang dari 35 kkal/kgBB/hari (BB aktual pada individu non-obese). (Rekomendasi B1)

Kebutuhan protein pasien kanker hati sebaiknya tidak kurang dari 1,2–1,5 gram/kgBB aktual/hari. (Rekomendasi B1)

Pada pasien sirosis yang intoleran terhadap protein, protein nabati atau asam amino rantai cabang/ *Branched-Chain Amino Acids* (BCAA) (0,25 g/kg/BB/hari atau 30 g/hari) dapat diberikan melalui rute oral untuk memfasilitasi asupan protein yang memadai. (Rekomendasi B1)

Untuk mencapai target kalori pada pasien obese, dapat diberikan nutrisi enteral dan/atau nutrisi parenteral dengan target asupan energi 25 kkal/kgBB/hari dan peningkatan target asupan protein 2,0–2,5 g/kgBB/hari. (Rekomendasi B1)

Pada pasien kanker hati dengan sirosis dekompensata, suplementasi nutrisi oral pada malam hari (*late evening*) dan makan pagi dianjurkan untuk diberikan. (Rekomendasi B1)

Pada pasien kanker hati dengan malnutrisi dan sirosis yang tidak dapat mencapai asupan makan adekuat secara per oral (bahkan dengan suplementasi oral), dianjurkan untuk diberikan nutrisi enteral. (Rekomendasi B1)

J. Terapi Paliatif dan Best Supportive Care pada Karsinoma Sel Hati

Karena prognosis Karsinoma Sel Hati (KSH) stadium terminal sangat buruk, yaitu berkisar 3–4 bulan, manajemen KSH stadium terminal hanya bersifat simptomatik dan terapi yang bertujuan untuk menatalaksana kanker tidak diindikasikan. Kelompok pasien ini harus mendapat dukungan paliatif berupa tata laksana nyeri, nutrisi, dan psikologis.

Manajemen Gejala

Gejala yang tidak dapat diatasi dapat menimbulkan efek negatif terhadap status fungsional, suasana perasaan, dan kualitas hidup. Manajemen gejala yang efektif dapat membantu pasien dan keluarganya untuk fokus dalam mempertahankan harapan, memperkuat hubungan dengan orang-orang terdekat, dan mendapatkan perasaan puas. Gambaran klinis pasien KSH stadium terminal cukup kompleks karena merupakan kombinasi gejala yang disebabkan oleh sirosis stadium akhir dan efek tumor berukuran besar.

Nyeri merupakan gejala yang paling sering dilaporkan pada pasien KSH stadium akhir (65%). Nyeri tersebut dapat disebabkan oleh berbagai hal, seperti *inflammatory adhesions*, distensi kapsul hati, dan masalah muskuloskeletal seperti imobilisasi atau metastasis. Permasalahan yang sering ditemukan oleh klinisi dalam praktik sehari-hari adalah bagaimana meresepkan analgetik karena pasien KSH seringkali menderita sirosis hati. Kondisi ini berbeda dari sebagai besar kanker lain.

Untuk nyeri dengan intensitas ringan, asetaminofen (parasetamol) adalah obat pilihan utama, baik melalui oral atau intravena, sampai dengan dosis total 3 gram per hari. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs)

berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan saluran cerna, dekompensasi asites, dan nefrotoksisitas, khususnya pada pasien dengan hipertensi portal signifikan sehingga pemberian obat golongan NSAID harus dihindari.

Pada nyeri sedang–berat, yang biasanya tidak dapat terkontrol dengan pemberian asetaminofen, opioid adalah obat pilihan utama. Akan tetapi, metabolisme opioid dapat sangat dipengaruhi oleh sirosis hati dan pasien yang mendapat terapi opioid berisiko mengalami konstipasi, yang selanjutnya dapat memicu ensefalopati hepatikum. Oleh karena itu, persepsian opioid harus diikuti dengan program pemberian laksatif tanpa menunggu terjadi konstipasi berat. Terapi farmakologik dengan laksatif osmotik dapat bermanfaat dalam mencegah konstipasi. Bila nyeri berasal dari metastasis tulang yang jelas atau bila metastasis litik tulang dapat berisiko tinggi menimbulkan fraktur spontan, khususnya pada tulang-tulang *weight bearing*, radioterapi paliatif merupakan terapi pilihan.

Pasien dengan sirosis dekompensata umumnya menderita penurunan berat badan dan *muscle wasting*. Masalah tersebut bersifat multifactorial dan patogenesisnya melibatkan asupan kalori yang rendah dan perubahan absorpsi dan metabolisme nutrien. Status nutrisi, yang dinilai salah satunya berdasarkan massa otot psoas, berhubungan dengan kesintasan pasien KSH stadium lanjut. Penjelasan lebih lanjut mengenai nutrisi pada KSH dapat dibaca pada sub-bab terapi gizi medis pada KSH.

Pemberian obat psikoaktif, khususnya benzodiazepin, pada pasien sirosis untuk menatalaksana gangguan psikologis sedapat mungkin dihindari atau digunakan dengan sangat berhati-hati karena berhubungan dengan peningkatan risiko jatuh dan perubahan status mental sampai koma yang lebih tinggi pada kelompok sirosis dibandingkan non-sirosis. Peningkatan risiko jatuh juga dapat ditemukan pada pemberian jenis obat psikoaktif lainnya yang kemungkinan disebabkan karena perubahan profil farmakokinetik.

Asetaminofen (parasetamol) dengan dosis maksimal 3 gram per hari dapat diberikan untuk menatalaksana nyeri intensitas ringan pada pasien KSH dengan sirosis hati. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) harus dihindari pada pasien dengan sirosis hati. Opioid dapat digunakan untuk tata laksana nyeri intensitas sedang atau berat, dengan memperhatikan pencegahan konstipasi secara proaktif. (Rekomendasi B1)

Pemberian zat psikoaktif, khususnya golongan benzodiazepin, pada pasien sirosis berhubungan dengan peningkatan risiko jatuh dan perubahan status mental. Oleh karena itu, pemberian obat-obat tersebut harus dilakukan dengan sangat berhati-hati pada pasien KSH dan sirosis. (Rekomendasi B1)

BAB IV
SIMPULAN DAN REKOMENDASI

1. Vaksinasi hepatitis B direkomendasikan untuk dilakukan pada semua bayi baru lahir dan orang dewasa yang memiliki faktor risiko. (Rekomendasi A1)
2. Antiviral direkomendasikan untuk diberikan kepada penderita hepatitis B dan C kronik untuk mencapai supresi virus hepatitis B dan *Sustained Viralological Response* (SVR) pada hepatitis C. Pemberian antiviral bertujuan mencegah progresifitas ke arah sirosis dan Karsinoma Sel Hati (KSH). (Rekomendasi A1)
3. Populasi risiko tinggi yang direkomendasikan untuk menjalani surveilans karsinoma sel hati adalah:
 - a. Pasien sirosis hati, *Child-Pugh* A dan B (Rekomendasi B1)
 - b. Pasien hepatitis B kronik non-sirotik laki-laki berusia lebih dari 40 tahun dan perempuan berusia lebih dari 50 tahun (Rekomendasi B1)
 - c. Pasien hepatitis B kronik non-sirotik yang memiliki riwayat karsinoma sel hati pada anggota keluarga derajat pertama (Rekomendasi A1)
 - d. Pasien hepatitis C kronik non-sirotik dengan fibrosis hati lanjut (F3) (Rekomendasi B1)
 - e. Pasien sirosis hati, *Child-Pugh* C yang sedang menunggu transplantasi hati (Rekomendasi B1)
4. Surveilans KSH dilakukan setiap enam bulan dengan ultrasonografi dan pemeriksaan penanda tumor (AFP dan atau PIVKA-II). (Rekomendasi B1)
5. Gambaran khas KSH pada CT-scan atau MRI tiga fase adalah gambaran hipervaskular pada fase arterial dan *washout* pada fase vena atau *delayed*. Apabila didapatkan gambaran yang tidak khas, maka diperlukan pemeriksaan lanjutan berupa biopsi *core* atau pemeriksaan MRI dengan kontras *Gadolinium Ethoxybenzyl Dimeglumine* (Gd-EOB-DTPA) atau pemeriksaan *Contrast-Enhanced Ultrasonography* (CEUS). (Rekomendasi A1)
6. Kriteria LI-RADS sebaiknya digunakan dalam mengklasifikasi suatu nodul atau lesi yang tampak pada CT scan atau MRI tiga fase. (Rekomendasi A1)
7. Pemeriksaan patologi anatomik direkomendasikan untuk nodul hati yang secara klinik dan radiologik inkonklusif atau terdapat ketidaksesuaian. Pemeriksaan lanjutan imunohistokimia direkomendasikan pada kasus yang diagnosis tidak bisa ditegakkan hanya berdasarkan pemeriksaan histopatologik saja. Jenis-jenis antibodi yang digunakan pada pemeriksaan

- imunohistokimia disesuaikan dengan gambaran morfologi tumor dan derajat keganasan tumor. (Rekomendasi A1)
8. Sistem stadium *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) direkomendasikan untuk digunakan dalam praktik sehari-hari untuk memprediksi prognosis pasien KSH. (Rekomendasi A1)
 9. Pilihan modalitas terapi KSH ditentukan berdasarkan derajat fungsi hati, *performance status*, dan beban tumor yang meliputi penyebaran ekstrahepatik, invasi vaskular, jumlah nodul, dan ukuran nodul. (Rekomendasi A1)
 10. Tata laksana KSH sebaiknya dibicarakan dalam tim multidisiplin agar dapat memperoleh gambaran menyeluruh mengenai kondisi pasien dan pilihan terapi dapat disesuaikan berdasarkan kondisi pasien. (Rekomendasi C1)
 11. Reseksi adalah terapi lini pertama pada pasien dengan tumor soliter dan fungsi hati yang masih baik, serta tidak ada hipertensi portal, yang didefinisikan sebagai gradien tekanan vena hepatic ≤ 10 mmHg atau trombosit ≥ 100.000 . (Rekomendasi B1)
 12. Prinsip reseksi anatomis direkomendasikan untuk diaplikasikan. (Rekomendasi C2)
 13. Pada tumor berukuran besar (>5 cm), reseksi dapat dipertimbangkan sebagai terapi pilihan pada (1) pasien dengan KSH soliter yang terletak pada bagian perifer, $<30\%$ jaringan rusak yang dinilai melalui MRI atau CT scan, atau $>50\%$ hipertrofi hati kompensatorik; (2) tidak ditemukan hipertensi portal atau hipertensi portal ringan; dan (3) tidak ada riwayat dekompensasi hati. (Rekomendasi C2)
 14. Pada tumor multifokal, reseksi masih dapat dipertimbangkan pada pasien dengan maksimal tiga nodul dan hanya melibatkan 2–3 segmen hati yang berdekatan, atau pada pasien dengan hipertensi portal ringan yang tidak dapat dilakukan transplantasi hati. (Rekomendasi C2)
 15. Terapi neo-ajuvan atau terapi ajuvan pada pasien yang dilakukan reseksi (atau ablasi lokal) masih dalam penelitian. (Rekomendasi C2)
 16. Transplantasi hati dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pada pasien dengan tumor soliter berukuran <5 cm atau ≤ 3 nodul dengan ukuran masing-masing ≤ 3 cm (kriteria Milan), yang tidak dapat dilakukan reseksi. (Rekomendasi A1)
 17. Ekstensi kriteria transplantasi di luar kriteria Milan memerlukan validasi lebih lanjut meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan hasil yang

menjanjikan. Oleh karena itu, penerapan ekstensi kriteria Milan membutuhkan diskusi multidisiplin yang melibatkan tim transplantasi hati. (Rekomendasi C2)

18. Ablasi lokal dengan menggunakan *Radiofrequency Ablation* (RFA) atau *Percutaneous Ethanol Injection Therapy* (PEI) direkomendasikan sebagai terapi standar pada penderita KSH dengan nodul berjumlah ≤ 3 dan berukuran ≤ 3 cm, dengan sirosis hati *Child-Pugh* A atau B yang tidak dapat menjalani reseksi. (Rekomendasi B1)
19. Pada nodul soliter berukuran < 5 cm yang tidak dapat dilakukan reseksi, RFA masih dapat diberikan sebagai terapi ablasinya utama dibandingkan dengan PEI karena RFA dapat memberikan kontrol lokal yang lebih baik. (Rekomendasi A1) Injeksi etanol dianjurkan hanya pada kasus yang tidak memungkinkan untuk dilakukan RFA.
20. Pada nodul berukuran < 2 cm, RFA dan PEI dapat memberikan respons komplet pada $> 90\%$ dengan prognosis jangka panjang yang baik. (Rekomendasi C1) Apakah kedua teknik ini dapat menjadi alternatif reseksi pada tumor berukuran < 2 cm, saat ini belum dapat ditentukan dan masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.
21. SBRT dapat menjadi terapi alternatif yang efektif dari RFA, terutama pada tumor berukuran > 3 cm yang terletak pada lokasi subfrenik, maupun pada tumor-tumor yang progresif setelah tindakan TACE. (Rekomendasi B2)
22. Kemoembolisasi direkomendasikan untuk pasien dengan stadium BCLC B, tumor asimtomatik multinodular tanpa invasi vaskular atau penyebaran ekstrahepatik (Rekomendasi A1). Penggunaan *Drug-Eluting Beads* (DEB) menunjukkan *response rates* yang sama dengan partikel *gelfoam-lipiodol*, namun berhubungan dengan efek samping sistemik yang lebih sedikit (Rekomendasi B2). Kemoembolisasi tidak dianjurkan pada pasien dengan penyakit hati dekompensata, gangguan fungsi hati lanjut, invasi makroskopik, atau penyebaran ekstrahepatik (Rekomendasi B1).
23. Kemoterapi selektif intra-arterial atau lipiodolization tidak direkomendasikan untuk tata laksana KSH. (Rekomendasi B2)
24. Teknik SBRT dapat dipertimbangkan untuk pasien KSH yang tidak dapat dilakukan reseksi, transplantasi hati, RFA, PEIT, atau TACE. (Rekomendasi C1)
25. Teknik *Stereotactic Body Radiotherapy* (SBRT) dapat dilakukan pada pasien KSH apabila fungsi hati masih cukup baik (*Child-Pugh* A atau B (skor 7))

- dan total volume hati yang mendapat radiasi dengan dosis ≥ 30 Gy harus dibatasi hingga ≤ 60 % dari total volume hati (Rekomendasi B1)
26. Teknik SBRT dapat dipertimbangkan untuk pasien KSH yang menunjukkan respons inkomplit pasca TACE, namun syarat volume hati sehat dan *Child-Pugh score* harus terpenuhi. (Rekomendasi B2)
 27. Teknik SBRT dapat dipertimbangkan untuk pasien KSH dengan trombus vena porta, dengan derajat fungsi hati *Child-Pugh A* hingga B-7, dan dapat memenuhi kriteria dosis-volume pada jaringan sehat yang dapat ditoleransi. (Rekomendasi C2).
 28. Pada keadaan tertentu, radioterapi dapat digunakan untuk mengurangi nyeri pada metastasis tulang. (Rekomendasi C2)
 29. *Transarterial Radioembolization* (TARE) dengan *yttrium-90-loaded resin/glass beads* dapat digunakan sebagai alternatif terapi lokoregional untuk pasien KSH yang tidak dapat direseksi. (Rekomendasi B2)
 30. Sorafenib atau lenvatinib atau atezolizumab-bevacizumab diindikasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien KSH *unresectable* dengan penyebaran ekstrahepatik atau invasi vaskular yang memiliki fungsi hati yang masih baik (*Child-Pugh A*) dan *performance status* ECOG 0–2, atau pasien KSH yang gagal atau refrakter terhadap TACE atau tidak cocok (*unsuitable*) untuk TACE atau memiliki kontraindikasi terhadap TACE. (Rekomendasi A1)
 31. Regorafenib atau ramucirumab atau cabozantinib dapat diberikan sebagai terapi lini kedua pada pasien KSH dengan fungsi hati *Child-Pugh A*, ECOG 0–2, yang mengalami progresifitas dalam terapi sistemik lini pertama. Regorafenib diberikan pada pasien yang toleran terhadap sorafenib. Ramucirumab hanya dapat diberikan pada pasien yang memiliki kadar AFP awal >400 ng/mL. (Rekomendasi A1)
 32. Kemoterapi sistemik, tamoksifen, anti-androgen, dan obat herbal tidak dianjurkan untuk tata laksana pasien KSH. (Rekomendasi A1)
 33. Penilaian respons terapi pada KSH harus didasarkan pada kriteria *Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST) atau LI-RADS. (Rekomendasi A1)
 34. Penilaian respons terapi dapat dilakukan dengan CT atau MRI tiga fase, namun pada kasus-kasus pasca TACE, MRI lebih baik dibandingkan dengan CT. (Rekomendasi B1)
 35. Penggunaan kadar serum biomarker (contoh: AFP) sebagai penanda respons terapi harus diinterpretasi secara hati-hati. (Rekomendasi A1)

36. Pemeriksaan lanjutan yang dianjurkan untuk mendeteksi rekurensi adalah CT atau MRI setiap tiga bulan selama satu tahun pertama, dan selanjutnya setiap enam bulan sampai dengan dua tahun. (Rekomendasi B2) Untuk seterusnya, dianjurkan untuk melakukan ultrasonografi setiap enam bulan.
37. *Follow-up* untuk menilai *time to progression* direkomendasikan dengan CT dan atau MRI setiap enam sampai delapan minggu. (Rekomendasi B2)
38. Skrining gizi dianjurkan untuk dilakukan pada semua pasien kanker hati yang baru terdiagnosis. (Rekomendasi B1)
39. Penilaian lanjutan dilakukan pada pasien dengan risiko malnutrisi untuk memastikan adanya malnutrisi dan derajat keparahan malnutrisi. (Rekomendasi B1)
40. Penilaian sarkopenia dan kaheksia perlu dilakukan dalam penilaian status nutrisi. (Rekomendasi B1)
41. Penilaian fungsi otot dengan penilaian kekuatan genggam dan atau *short physical performance battery* perlu dilakukan dalam penilaian status nutrisi. (Rekomendasi B1)
42. Penilaian asupan gizi dianjurkan untuk dilakukan oleh tenaga terlatih (idealnya adalah seorang dietisien dengan pengetahuan manajemen pasien dengan penyakit hati) sebagai bagian dari tim dengan ahli hepatolog atau dokter spesialis gizi. Penilaian meliputi kualitas dan kuantitas makanan dan suplemen, cairan, kandungan natrium dalam makanan, jumlah porsi makan dan waktu pemberian serta hambatan untuk makan. (Rekomendasi B1)
43. Kebutuhan energi pasien kanker hati sebaiknya tidak kurang dari 35 kkal/kgBB/hari (BB aktual pada individu non-obese). (Rekomendasi B1)
44. Kebutuhan protein pasien kanker hati sebaiknya tidak kurang dari 1,2 – 1,5 gram/kgBB aktual/hari. (Rekomendasi B1)
45. Pada pasien sirosis yang intoleran terhadap protein, protein nabati atau asam amino rantai cabang/ *Branched-Chain Amino Acids* (BCAA) (0,25 g/kg/BB/hari atau 30 g/hari) dapat diberikan melalui rute oral untuk memfasilitasi asupan protein yang memadai. (Rekomendasi B1)
46. Untuk mencapai target kalori pada pasien obese, dapat diberikan nutrisi enteral dan/atau nutrisi parenteral dengan target asupan energi 25 kkal/kgBB/hari dan peningkatan target asupan protein 2,0–2,5 g/kgBB/hari. (Rekomendasi B1)

47. Pada pasien kanker hati dengan sirosis dekompensata, suplementasi nutrisi oral pada malam hari (*late evening*) dan makan pagi dianjurkan untuk diberikan. (Rekomendasi B1).
48. Pada pasien kanker hati dengan malnutrisi dan sirosis yang tidak dapat mencapai asupan makan adekuat secara per oral (bahkan dengan suplementasi oral), dianjurkan untuk diberikan nutrisi enteral. (Rekomendasi B1)
49. Asetaminofen (parasetamol) dengan dosis maksimal 3 gram per hari dapat diberikan untuk menatalaksana nyeri intensitas ringan pada pasien KSH dengan sirosis hati. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) harus dihindari pada pasien dengan sirosis hati. Opioid dapat digunakan untuk tata laksana nyeri intensitas sedang atau berat, dengan memperhatikan pencegahan konstipasi secara proaktif. (Rekomendasi B1)
50. Pemberian zat psikoaktif, khususnya golongan benzodiazepin, pada pasien sirosis berhubungan dengan peningkatan risiko jatuh dan perubahan status mental. Oleh karena itu, pemberian obat-obat tersebut harus dilakukan dengan sangat berhati-hati pada pasien KSH dan sirosis. (Rekomendasi B1)

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003