

Systematic Review

Open Access

Perubahan Paradigma pada Strategi Penanganan Karsinoma Hepatoseluler

Rini Rachmawarni Bachtiar^{1*}, Muhammad Lutfhi Parewangi¹, Fardah Akil¹, Nu'man AS Daud¹,
Susanto Hendra Kusuma¹, Amelia Rifai¹

¹Divisi Gastroenterologi-Hepatologi, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: doarini@gmail.com, Mobile number: +62 811-4110-900

ABSTRAK

Latar Belakang: Karsinoma hepatoseluler (KSH) membawa tantangan yang besar pada sistem kesehatan dikarenakan insidensi dan tingkat mortalitasnya yang tinggi. Sebagian besar pasien datang dalam stadium lanjut yang berespon buruk dengan terapi sistemik kemoterapi dan hormonal.

Isi: Beberapa tahun kebelakang, terjadi pertumbuhan pesat dalam pengembangan strategi manajemen KSH pasca ditemukannya terapi target sorafenib pada tahun 2007, disusul dengan ditemukannya kombinasi penghambat *immune checkpoint* yang bekerja secara efektif dalam memperpanjang kesintasan pasien KSH. Tinjauan literatur ini dibuat untuk membahas secara lengkap mengenai perubahan paradigma serta tantangan pada era terapi target dan penghambat *immune checkpoint* dalam manajemen KSH. Diharapkan tinjauan literatur ini dapat memberikan gambaran mengenai tantangan dan perubahan tatalaksana pada pasien KSH demi luaran yang lebih baik

Kesimpulan: Saat ini, terapi target dan penghambat *immune checkpoint* menjadi pilihan utama dalam strategi penatalaksanaan KSH stadium lanjut.

Kata kunci: Karsinoma hepatoseluler; terapi target molekuler; penghambat *immune checkpoint*; kesintasan

Article history:

Received: 5 Mei 2022

Accepted: 30 Mei 2022

Published: 30 Juni 2022



Published by :

Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia

Phone:

+62822 9333 0002

Address:

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

medicaljournal@umi.ac.id

ABSTRAK

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) posed a significant challenge in the health system due to its high incidence and mortality. The majority of HCC patients were diagnosed in an advanced stage, which responded poorly to systemic chemo and hormonal therapies.

Content: There was a massive development in HCC management strategy in the past few years after sorafenib, a targeted therapy, was found in 2007. It was then followed by the discovery of immune checkpoint inhibitor combination that worked effectively prolonging HCC patient overall survival. This literature review aims to comprehensively discuss the changes in paradigm and management challenges after targeted therapy and immune checkpoint inhibitors being introduced. Hopefully, this review can depict challenges and changes in HCC management to improve patient outcomes.

Summary: Nowadays, targeted therapy and immune checkpoint inhibitor have become the first choice in managing advanced HCC.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; molecular targeter therapy; immune checkpoint inhibitors; survival

PENDAHULUAN

Kanker hati merupakan salah satu kanker yang berkontribusi besar terhadap angka kematian di dunia setiap tahunnya.¹ Pada tahun 2020, *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) menempatkan kanker hati pada urutan ketiga (8.3%) penyebab kematian utama akibat kanker. Insidensi kanker hati pada tahun 2020 adalah 905 ribu kasus dengan jumlah kematian 830 ribu jiwa.² Prevalensi tertinggi didapatkan pada Asia dan Afrika dengan tingkat insidensi >20 tiap 100.000 penduduk.¹ Prevalensi yang tinggi terutama ditemukan pada wilayah dengan endemik hepatitis B. Pada daerah-daerah tersebut, kanker hati umumnya terjadi pada usia yang lebih muda karena sebagian besar infeksi hepatitis B didapatkan secara vertikal saat persalinan.³ Di Indonesia, pada tahun 2020 diperkirakan terdapat 21.392 kasus baru kanker hati, menempatkan kanker hati di urutan ke-4 kanker dengan jumlah dan mortalitas tertinggi.² Data terakhir Riskesdas menunjukkan prevalensi hepatitis B di Indonesia sebesar 7.5% (sekitar 17.5 juta penduduk). Diantara seluruh penderita hepatitis B, 20-30% diantaranya akan berkembang menjadi sirosis atau kanker hati, sehingga diperkirakan terdapat 3.5-5.2 juta penduduk Indonesia berpotensi menderita kanker hati dikemudian hari.⁴

Diantara berbagai jenis kanker hati, KSH merupakan jenis kanker primer yang paling sering dijumpai (75%). KSH membawa tantangan sendiri karena prognosinya yang buruk.¹ Prognosis yang buruk disebabkan karena sebagian besar pasien datang pada stadium yang lanjut dan tidak memungkinkan lagi untuk dilakukan tatalaksana kuratif. Hal ini disebabkan keluhan umumnya baru muncul setelah ukuran tumor cukup besar.⁴ Penelitian di RSCM dan RS Kanker Dharmas menunjukkan adanya peningkatan kesintasan pasien KSH dari 4.5 bulan menjadi 17 bulan dengan peningkatan persentase 24.1% menjadi 53.8% dalam 1 tahun.⁵ Perbaikan angka kesintasan tersebut diduga disebabkan oleh adanya peningkatan

jumlah pasien yang menerima terapi kuratif maupun paliatif selama 5 tahun kebelakang serta kemajuan ilmu dan perkembangan tatalaksana KSH sejak ditemukannya terapi target dan penghambat *immune checkpoint*. Tinjauan literatur ini dibuat untuk memberikan gambaran mengenai tantangan dan perubahan paradigma tatalaksana KSH semenjak era terapi target dan penghambat *immune checkpoint*.

FAKTOR RISIKO KSH

Faktor risiko dari KSH dibagi menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang dapat dimodifikasi diantaranya infeksi virus hepatitis, konsumsi alkohol, sindrom metabolik, aflatoksin B₁, rokok, dan diet. Sementara faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah genetik.¹

Infeksi virus hepatitis B dan C meningkatkan risiko KSH. Infeksi hepatitis B menyebabkan kondisi nekroinflamasi kronik yang berujung pada mutasi sel dan pembentukan KSH.¹ Sebanyak kurang lebih 10-25% dari penderita hepatitis B akan menderita KSH dengan insidensi sekitar 0.42%. Serupa dengan infeksi hepatitis B, infeksi hepatitis C juga meningkatkan risiko KSH hingga 10-20 kali lipat. Sebagian besar KSH (90%) pada penderita hepatitis C diawali dengan sirosis, sehingga diduga hepatitis C dapat berkomplikasi menjadi KSH melalui proses inflamasi, kerusakan, regenerasi, serta fibrosis hepatosit yang repetitif.⁶

Konsumsi alkohol dalam jumlah banyak ≥ 3 gelas per hari dapat meningkatkan risiko KSH sebanyak 16% pada populasi umum.¹ Konsumsi alkohol dapat berkomplikasi menjadi KSH melalui 3 mekanisme, yakni sirosis alkoholik, sifatnya yang karsinogen, serta melalui interaksi dengan faktor lain yang meningkatkan risiko KSH.⁴ Selain konsumsi alkohol, merokok dan konsumsi besi dalam jumlah tinggi juga berkaitan dengan peningkatan risiko KSH.¹

Sindroma metabolik merupakan kumpulan dari resistensi insulin, obesitas sentral, dislipidemia, serta hipertensi. Jinjuvadia et al. menunjukkan bahwa sindroma metabolik dapat meningkatkan risiko KSH hingga 81%.⁸ Selain diabetes, obesitas sentral juga meningkatkan risiko KSH sebanyak 2 kali lipat.¹

Penelitian menunjukkan bahwa 20-30% pasien dengan perlemakan hati non alkoholik (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*/NAFLD) akan berkembang menjadi steatohepatitis non-alkoholik (*Non-Alcoholic Steatohepatitis*/NASH) dan 10-20% dari pasien NASH akan berkembang menjadi sirosis. Pada pasien NAFLD dengan sirosis, 2.4-12.8% diantaranya akan mengalami KSH. Pada pasien NAFLD tanpa sirosis, risiko terjadinya KSH bervariasi antara 0-38% dalam 5-10 tahun setelah diagnosis.¹

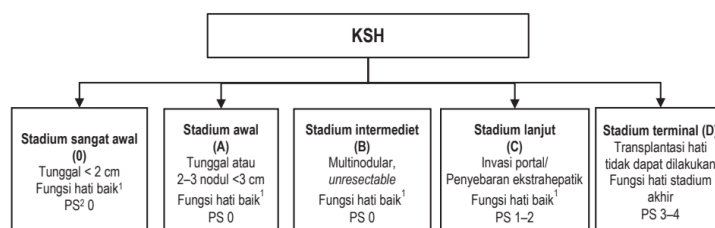
Aflatoksin merupakan toksin yang diproduksi oleh spesies *Aspergillus* dan dapat ditemukan pada beberapa jenis kacang-kacangan (*tree nuts, ground nuts*), jagung, beras, tepung, dan lada hitam.⁴ Diantara berbagai jenis aflatoksin, aflatoksin jenis B₁ (AFB₁) yang termasuk kedalam karsinogen grup 1 dan akan mengeluarkan karsinogenesitasnya terutama apabila pasien memiliki ko-infeksi dengan hepatitis B.¹

Faktor tidak dapat dimodifikasi yang berkaitan dengan pathogenesis KSH adalah genetik. Beberapa mutasi yang diduga berkaitan dengan terjadinya KSH diantaranya mutasi pada gen hemokromatosis (HFE), porfiria (HMB5, UROD), *Wilson's disease* (ATP7B), tyrosinemia (FAH), defisiensi alpha 1-antitripsin (SERPINA1), serta pada *glycogen storage disease* (G6PC, SLC37A4). Selain itu, polimorfisme pada beberapa gen seperti UGT1A7, MnSOD, IL-1B, PNPLA3, KIF1B, STAT4, GRIK1, EFCAB11, EFCAB11, dan gen lainnya juga diduga mampu membuat seseorang lebih berisiko menderita KSH dikemudian hari.¹

KLASIFIKASI KSH

Berdasarkan gambaran patologinya, nodul yang ditemukan di hati dapat dibedakan menjadi *large regenerative nodule*, *benign hepatocellular carcinoma*, *low grade dysplastic nodule*, *high-grade dysplastic nodule*, KSH awal, serta KSH lanjut. Umumnya diagnosis patologis dibutuhkan pada nodul hati dengan gambaran pencitraan yang inkonklusif atau atipikal.⁴

Berbeda dengan penilaian stadium kanker lain yang menggunakan sistem TNM (*tumor*, *node*, dan *metastasis*), stadium KSH ditentukan berdasarkan ekstensi tumor, gejala konstitusional, atau *performance status*, dan derajat fungsi hati. *Tools* yang saat ini digunakan di Indonesia untuk menentukan stadium KSH adalah *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). Berdasarkan BCLC, stadium KSH dibagi menjadi 0, A, B, C, dan D. Dalam menentukan stadium KSH, dilakukan penentuan *performance status* dengan menggunakan klasifikasi dari *The Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) serta klasifikasi derajat gangguan fungsi hati menggunakan *Child-Pugh* terlebih dahulu. Pembagian stadium BCLC ditunjukkan oleh **Gambar 1**.⁴ Penentuan *performance status* berdasarkan ECOG ditunjukkan oleh **Gambar 2**, sementara penentuan derajat fungsi hati menggunakan *Child Pugh* ditunjukkan oleh **Gambar 3**.



Gambar 1. Pembagian stadium berdasarkan BCLC⁴

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

Gambar 2. Penentuan *performance status* berdasarkan ECOG⁹

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, INR: *international normalized ratio*.

Gambar 3. Penentuan derajat fungsi hati berdasarkan *Child Pugh*¹⁰

Di Indonesia, pengaplikasian BCLC hanya terbatas pada penentuan stadium, sementara untuk penentuan tatalaksana digunakan algoritma dari *Asia Pacific Association for The Study of the Liver* (APASL) yang dikeluarkan pada tahun 2017. Algoritma tersebut diadaptasi karena dianggap paling representative terhadap kondisi penderita KSH di Indonesia.⁴

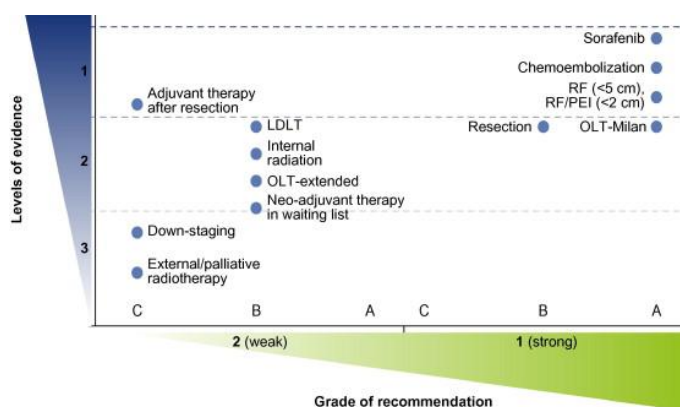
PERKEMBANGAN PENATALAKSANAAN SISTEMIK KSH

Terapi sistemik diberikan pada pasien KSH stadium lanjut yang sudah tidak memungkinkan untuk dilakukan reseksi, transplantasi, ataupun terapi locoregional. Selain itu, terapi sistemik juga diberikan pada pasien dengan invasi vaskuler, metastasis ekstrahepatik, dan gejala terkait kanker.¹¹ Penatalaksanaan KSH secara sistemik selalu berkembang dari tahun ke tahun. Peneliti terus mencari tatalaksana yang paling efektif untuk memperbaiki prognosis pasien KSH. Hal ini dikarenakan 40% dari pasien KSH umumnya datang dengan tahap lanjut sehingga opsi yang tersisa bagi mereka hanyalah terapi sistemik. Manajemen pasien dengan KSH membawa tantangan tersendiri karena munculnya ekspresi gen yang kemoresisten serta kondisi disfungsi hati mengganggu *delivery* dari obat-obatan yang tersedia. Kondisi penyulit tersebut menyebabkan kesintasan dari pasien KSH tidak banyak berubah meskipun telah banyak jenis terapi tambahan yang muncul seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan.¹²

Pada awalnya, modalitas utama penatalaksanaan KSH adalah kemoterapi seperti doxorubicin, 5-fluorouracil, capecitabine, dan gemcitabine. Meskipun demikian, sebagian besar dari studi menunjukkan ketidakefektifan kemoterapi dalam meningkatkan kesintasan dengan *response rate* berkisar 0-20%.¹³ Ketidaksensitifan tubuh terhadap agen kemoterapi dipengaruhi beberapa faktor seperti glutathione-S-transferase, topoisomerase II α , p-glikoprotein, *heat shock protein*, dan p53. Untuk meningkatkan efektivitas klinis, dilakukan percobaan pemberian kombinasi kemoterapi, namun kombinasi kemoterapi juga belum berhasil menunjukkan hasil yang superior secara signifikan terhadap kesintasan dibandingkan

Selain kemoterapi, terapi sistemik lain yang juga sempat diujicobakan adalah terapi hormonal. Terapi hormonal diberikan dengan dugaan adanya kaitan kuat antara perkembangan KSH dengan hormon seks yang menyebabkan KSH lebih umum dijumpai pada pria. Beberapa sampel jaringan KSH ditemukan mengespreksikan reseptor estrogen dan estrogen diduga memiliki efek protektif terhadap KSH. Beberapa contoh terapi hormonal yang sempat digunakan pada KSH adalah tamoxifen, megestrol asetat, dan ocreotide. Namun penelitian sebelumnya menunjukkan ketidak-efektifan terapi hormonal sebagai terapi sistemik KSH.¹²

Terapi sistemik KSH pertama yang memberikan hasil efektif dalam manajemen stadium lanjut KSH adalah sorafenib.¹⁸ Sorafenib merupakan terapi target molekul inhibitor beberapa protein tirosin kinase, seperti *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR), *platelet derived growth factor receptor* (PDGFR), dan *Raf family kinase*. Sorafenib bekerja melalui efek antiproliferative, anti-angiogenesis, anti-*tumour cell* signalling, serta peningkatan apoptosis.¹² Hasil uji klinis fase 3 sorafenib yang dirilis ke publik pada tahun 2008 memberikan harapan baru terhadap manajemen sistemik KSH stadium lanjut, dimana terdapat pemanjangan kesintasan selama 3 bulan pada pasien dalam terapi sorafenib dibandingkan plasebo.¹⁹ Setelah sorafenib ditemukan pada tahun 2008, sorafenib mulai dijadikan sebagai standar terapi sistemik bagi pasien KSH dengan fungsi hati yang masih baik, tumor stadium lanjut, serta tumor yang bertumbuh dengan terapi locoregional oleh *European Association for the Study of Liver* (EASL)-*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) di tahun 2012, sebagaimana ditunjukkan oleh **Gambar 5**.

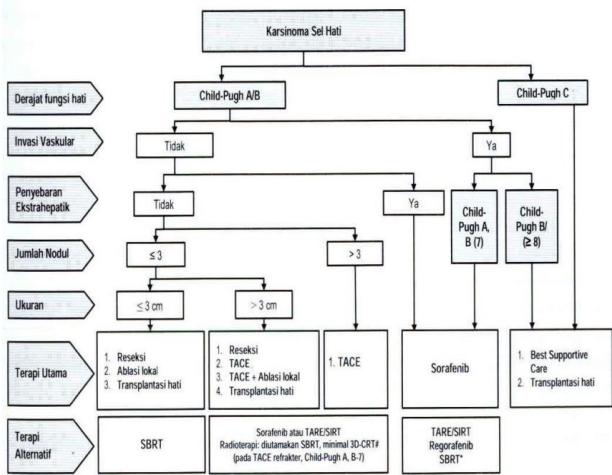


Gambar 5. Sorafenib memiliki *level of evidence* dan derajat rekomendasi yang tinggi berdasarkan *guideline* EAS-EORTC 2012

Disaat yang bersamaan, dilakukan studi lain untuk mencari kombinasi sorafenib dengan agen kemoterapi yang menghasilkan kesintasan lebih baik lagi. Beberapa percobaan studi kombinasi yang dilakukan seperti kombinasi sorafenib dengan doxorubicin, GEMOX, oxaliplatin, maupun kombinasi

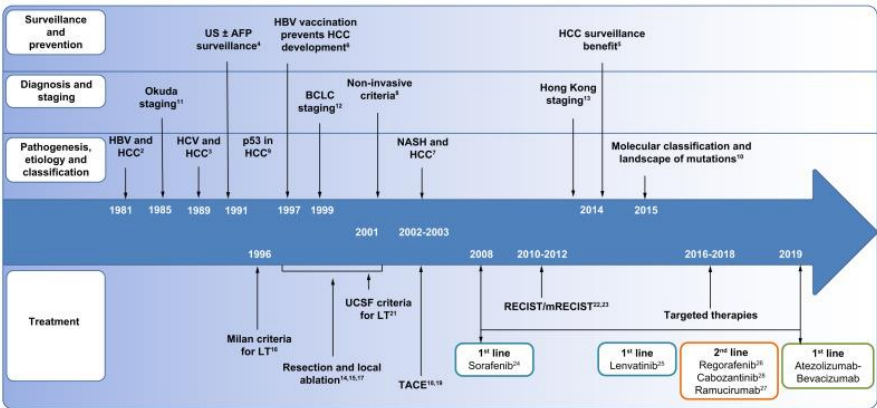
lainnya. Beberapa kombinasi tersebut menghasilkan median kesintasan yang lebih baik, namun terdapat potensi efek samping yang lebih tinggi pula sehingga penggunaannya harus dipertimbangkan dengan hati-hati.¹²

Konsensus Nasional Penatalaksanaan Karsinoma Hati pada tahun 2017 kemudian mengadaptasi penggunaan sorafenib sebagai modalitas terapi pada pasien KSH dengan *Child Pugh* A,B sebagaimana yang ditunjukkan oleh **Gambar 6**.



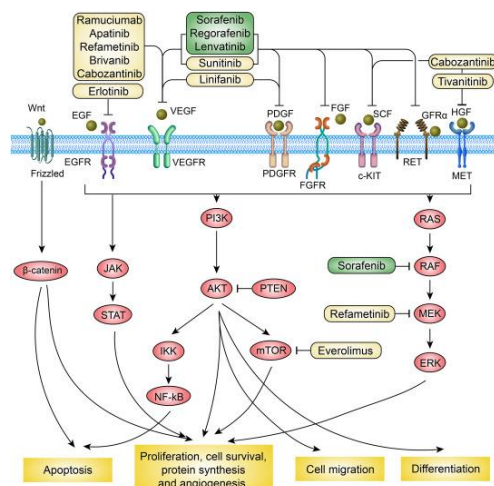
Gambar 6. Algoritma tatalaksana KSH berdasarkan Konsensus Nasional Penatalaksanaan Karsinoma Hati⁴

Penemuan sorafenib mengawali ditemukannya berbagai terapi target inhibitor tirosin kinase lainnya, seperti lenvatinib (2018), regorafenib (2017), cabozantinib (2019), dan ramucirumab (2019). Seperti sorafenib, lenvatinib juga digunakan sebagai lini pertama sementara regorafenib, cabozantinib, dan ramucirumab digunakan sebagai lini kedua. Semua target terapi tersebut menunjukkan perbaikan kesintasan pada pasien KSH, Lenvatinib (OS 18.7 bulan), Regoravenib (OS 10.6 bulan), Cabozantinib (OS 15 bulan), dan Ramucirumab (OS 9.2 bulan). *Timeline* penemuan berbagai terapi target ditunjukkan oleh **Gambar 7**.¹⁸



Gambar 7. Timeline temuan berbagai terapi target¹⁸

Mekanisme kerja serta target spesifik dari berbagai terapi target yang telah dikembangkan ditunjukkan pada **Gambar 8**.²¹



Gambar 8. Target dan Mekanisme Kerja Terapi Target pada KSH²¹

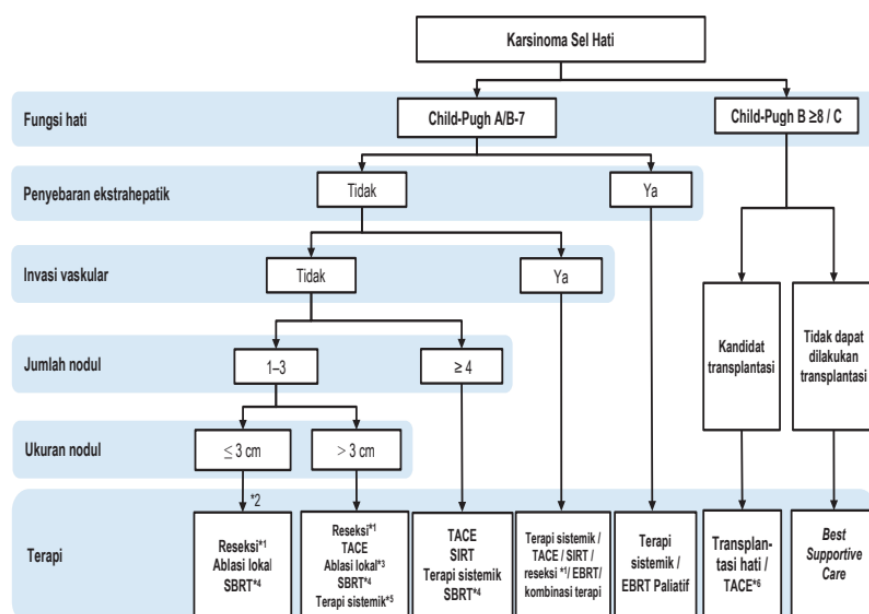
Disamping inhibitor tirosin kinase, imunoterapi dalam bentuk *immune checkpoint* juga mengalami perkembangan yang signifikan beberapa tahun kebelakang. Penghambat *immune checkpoint* bekerja dengan cara menghambat protein *checkpoint* sehingga membangkitkan respons imun untuk eliminasi tumor yang dimediasi oleh sistem imun.¹¹ Meskipun demikian, hasil yang baik tidak didapatkan pada studi *immune checkpoint* sebagai lini pertama vs sorafenib dan lini kedua vs *best supportive care*. Oleh sebab itu, studi pemanfaatan imunoterapi sebagai modalitas terapi KSH terus dilakukan baik sebagai monoterapi maupun kombinasi. Beberapa contoh penghambat *immune checkpoint* yang diteliti pada pasien KSH adalah pembrolizumab, nivolumab, dan ipilimumab. Temuan terbaru menunjukkan bahwa kombinasi antara anti-PD-L1 atezolizumab dengan antiangiogenesis bevacizumab menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan sorafenib. Temuan tersebut menunjukkan potensi pemanfaatan penghambat *immune checkpoint* sebagai modalitas utama terapi KSH dikemudian hari.¹⁸

PERUBAHAN PARADIGMA PENATALAKSANAAN SISTEMIK KSH

Adanya *shifting* tatalaksana dari terapi sistemik dengan kemoterapi, interferon, dan terapi hormonal ke terapi target atau imunoterapi dalam waktu singkat, menyebabkan perubahan signifikan dalam strategi tatalaksana KSH stadium lanjut. Meskipun menunjukkan hasil yang baik, imunoterapi dan terapi target tidak selalu dapat ditoleransi oleh pasien dan dapat menyebabkan efek samping ringan hingga berat. Selain itu, efektivitas kedua terapi tersebut dapat berkurang pada pasien dengan penurunan fungsi hati. Pengaplikasian kedua terapi sistemik harus mempertimbangkan pula stadium, derajat fungsi hati
 Penerbit: Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

Untuk mengatasi hal tersebut, Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia merilis “Konsensus Tatalaksana Sistemik untuk KSH” pada tahun 2021 untuk mengakomodir berbagai perubahan paradigma pada strategi penatalaksanaan sistemik KSH. Disamping pertimbangan yang telah disebutkan sebelumnya, para ahli juga menilai perlunya perluasan aplikasi terapi sistemik.

Berdasarkan BCLC, terapi sistemik baru akan dimulai pada pasien dengan stadium lanjut (BCLC C).²² Meskipun demikian, para ahli menimbang peluang penggunaan terapi sistemik pada stadium yang lebih awal yakni pada BCLC 0, A, dan B. Terapi standar untuk pasien dengan BCLC B adalah *transarterial chemoembolization* (TACE). Penggunaan terapi sistemik dapat dipertimbangkan pada pasien BCLC B dengan TACE *unsuitable* atau TACE refrakter. Pada stadium KSH sangat awal (BCLC 0) dan awal (BCLC A), terdapat potensi penggunaan terapi sistemik sebagai *adjuvant* atau *neo-adjuvant*. Pada terapi *adjuvant*, terapi sistemik diberikan setelah pasien menjalani reseksi atau ablasi untuk memastikan bahwa tumor benar-benar bersih dan tidak muncul kembali. Sementara terapi *neo-adjuvant* diberikan sebelum pasien menjalani reseksi atau ablasi dengan tujuan mengecilkan ukuran tumor sebelum tindakan dilakukan. Berdasarkan pertimbangan tersebut, penyusunan algoritma tatalaksana pada “Konsensus Tatalaksana Sistemik untuk KSH” tahun 2021 dilakukan dengan memasukkan terapi sistemik pada stadium KSH yang lebih awal dengan mempertimbangkan fungsi hati, penyebaran ekstrahepatik, invasi vaskular, jumlah nodul, ukuran nodul, **Gambar 9**.



Gambar 9. Algoritma Tatalaksana KSH¹¹

Pengembangan algoritma tersebut juga dilakukan dengan mempertimbangkan kondisi fasilitas kesehatan Indonesia yang masih terbatas. Parameter disfungsi hati menggunakan *Child-Pugh* dinilai pada tahap awal sehingga dapat segera didiferensiasi antara pasien yang perlu untuk dirujuk dan tidak perlu

dirujuk karena tatalaksana yang dapat diberikan hanyalah *best supportive care*. Pasien yang memenuhi kriteria eligibilitas untuk penilaian penyebaran ekstrahepatik dapat dirujuk untuk pemeriksaan rontgen toraks/CT-scan toraks, CT-scan/MRI abdomen 3 fase, dan *bone scan*. Tatalaksana KSH sebaiknya dilakukan secara multidisiplin dengan minimal terdapat satu spesialis penyakit dalam konsultan gastroenterohepatologi atau spesialis penyakit dalam yang memahami evaluasi dan tatalaksana gangguan fungsi hati.¹¹

Pasien yang memenuhi kriteria eligibilitas untuk pemberian terapi sistemik dapat diberikan lini pertama yang terdiri atas sorafenib/lenvatinib/kombinasi atezolizumab-bevacizumab. Adapun pasien yang memenuhi kriteria pemberian terapi sistemik adalah pasien KSH stadium BCLC C dengan fungsi hati masih baik (*Child-Pugh A*) dan status performans ECOG 0-2, atau pada pasien dengan TACE *unsuitable/refrakter*. Kriteria TACE *unsuitable* dan refrakter ditunjukkan oleh **Gambar 10**.¹¹

Kriteria TACE unsuitable	
1.	Kemungkinan respons terhadap TACE sangat kecil atau tidak ada <ul style="list-style-type: none">• KSH tipe konfusen multinodular, massif, atau infiltratif• KSH tipe nodular simpel dengan pertumbuhan ektranodular• KSH berdiferensiasi buruk• Nodul intrahepatik multipel diseminata• Perubahan sarkomatosus pasca TACE
2.	Kemungkinan besar akan mengalami kegagalan TACE/refrakter <ul style="list-style-type: none">• Nodul di luar kriteria <i>up-to-seven</i>
3.	Kemungkinan akan mengalami penurunan fungsi hati menjadi Child-Pugh B atau C setelah TACE <ul style="list-style-type: none">• Nodul di luar kriteria <i>up-to-seven</i> (khususnya, nodul KSH bilobar multifokal)• ALBI (albumin-bilirubin) derajat 2
Keterangan: Pasien yang memenuhi kriteria <i>up-to-seven</i> adalah pasien dengan 7 sebagai penjumlahan dari ukuran terbesar (dalam cm) dan jumlah nodul, serta tidak ditemukan invasi mikrovaskular. ²⁷ 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. Formula skor ALBI = (log ₁₀ bilirubin [μmol/L] × 0.66) + (albumin [g/L] × -0.0852). ALBI derajat 1: skor ≤ -2.60, derajat 2: > -2.60 to ≤ -1.39, derajat 3: > -1.39. ⁶⁸	

Definisi TACE gagal/refrakter	
1.	Lesi intrahepatik <ul style="list-style-type: none">• <i>Complete response</i> (CR) atau <i>partial response</i> (PR) tidak tercapai pada dua kali TACE atau lebih secara berturut-turut pada lesi tumor yang di-TACE (lesi <i>viable</i> >50%)• Muncul lesi intrahepatik baru lebih dari dua kali secara berturut-turut
2.	Muncul invasi vaskular
3.	Muncul penyebaran ekstrahepatik
4.	Peningkatan penanda tumor terus menerus setelah TACE meskipun terjadi sedikit penurunan transien

Gambar 10 Kriteria Pasien dengan TACE *Unsuitable* atau Refrakter¹¹

Pemilihan jenis lini pertama dilakukan dengan menyesuaikan karakter klinis pasien dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada uji coba klinis masing-masing obat. Kriteria inklusi masing-masing terapi lini pertama ditunjukkan oleh **Gambar 11**.

	Sorafenib	Lenvatinib	Atezolizumab-Bevacizumab
Level of evidence	Fase III	Fase III	Fase III
Kriteria pasien yang dimasukkan dalam studi	• Sirosis Child-Pugh A, ECOG 0-2, KSH yang tidak dapat direseksi, tanpa terapi sistemik sebelumnya	• Sirosis Child A, ECOG 0-1, KSH yang tidak dapat direseksi, tanpa terapi sistemik sebelumnya	• Sirosis Child A, ECOG 0-1, KSH yang tidak dapat direseksi atau locally advanced metastatic, tanpa terapi sistemik sebelumnya
Kriteria pasien yang tidak diikuti sertakan dalam studi		• Pasien dengan >50% keterlibatan hati, trombus tumor vena porta utama, invasi duktus biliaris	• Riwayat penyakit autoimun, varises esofagus atau varises gaster yang belum diterapi atau belum tuntas diterapi (dinilai dengan EGD)
Efikasi	• Perbaikan overall survival dibandingkan dengan plasebo	• Overall survival tidak lebih inferior dibandingkan sorafenib	• Overall survival dan progression-free survival lebih baik dibandingkan dengan sorafenib
Major adverse events	• Reaksi kulit tangan-kaki, diare	• Hipertensi, proteinuria, dan anoreksia	• Hipertensi, proteinuria, peningkatan AST, trombositopenia

	Sorafenib	Lenvatinib	Atezolizumab-Bevacizumab
Logistik	• Oral, dua kali sehari • Harus dikonsumsi 1-2 jam setelah makan	• Oral, sekali sehari • Dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makan	• Infus intravena setiap 3 minggu
Dosis	• 400 mg, dua kali sehari • 400 mg, satu kali sehari • 400 mg, setiap dua hari	• 12 mg, satu kali sehari • (BB ≥60 kg) • 8 mg, satu kali sehari (BB <60 kg)	• Atezolizumab 1200 mg iv pada hari ke-1 dari setiap siklus 21 hari • Bevacizumab 15 mg/kgBB pada hari ke-1 dari setiap siklus 21 hari
Lain-lain	• Data efektivitas dunia tersedia dalam populasi luas termasuk sirosis Child-Pugh B	• Dosis diberikan berdasarkan berat badan	• Dosis bevacizumab diberikan berdasarkan berat badan
Keterangan: ECOG, <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EGD, esofagogastroduodenoskopi			

Gambar 11. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Uji Klinis Terapi Lini Pertama¹¹

Pada pasien yang diputuskan mendapat terapi sistemik kombinasi atezolizumab-bevacizumab, perlu dilakukanesofagogastroduodenoskopi terlebih dahulu untuk mengevaluasi ada tidaknya varises esofagus atau varises gaster. Apabila varises ditemukan, harus dilakukan ligasi yang dilanjutkan dengan pemberian *beta-blocker* terlebih dahulu sebelum pemberian atezolizumab-bevacizumab dilakukan. Hal ini dikarenakan perdarahan merupakan efek samping dari terapi kombinasi tersebut.¹¹

Pemberian terapi sistemik lini pertama dapat dihentikan pada pasien yang mengalami perburukan status performans, fungsi hati, muncul gejala toksisitas yang tidak dapat ditoleransi, ataupun mengalami progresifitas. Terapi pada pasien yang tetap mengalami progresifitas setelah pemberian lini pertama yang adekuat, dapat diganti menjadi lini kedua. Pilihan lini kedua yang direkomendasikan adalah regorafenib/ramucirumab/cabozantinib. Syarat pemberian lini kedua sama dengan lini pertama yakni fungsi hati yang baik (*Child-Pugh A*) dan status performans ECOG 0-2. Untuk persyaratan lanjutan, regorafenib hanya diberikan pada pasien yang dapat mentolerir sorafenib sementara *ramucirumab* hanya diberikan pada pasien dengan kadar AFP awal >400 ng/mL.¹¹

Setelah terapi diberikan, klinisi harus melakukan observasi terkait efek samping yang muncul serta menilai respons pengobatan. Apabila muncul efek samping, penatalaksanaan adekuat harus dilakukan untuk mendukung optimalisasi terapi. Penilaian respon pengobatan dapat dilakukan setiap 6-8 minggu untuk terapi target dan setiap 8-12 minggu untuk penghambat *immune checkpoint* menggunakan CT atau MRI abdomen 3 fase. Respons terapi dinilai berdasarkan kriteria *modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (mRECIST).¹¹ Perbedaan luaran mRECIST dengan RECIST ditunjukkan oleh **Gambar 12**.

RECIST	mRECIST for HCC
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started

AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; JNCI, Journal of the National Cancer Institute; HCC, hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Gambar 12. Perbedaan Luaran mRECIST dan RECIST²³

Selain efek samping dan respon terapi, klinisi juga harus memantau fungsi hati secara berkala karena adanya kemungkinan penurunan fungsi hati akibat terapi sistemik.¹¹

KESIMPULAN

Perkembangan dalam tatalaksana sistemik KSH telah terjadi secara pesat selama beberapa tahun kebelakang semenjak ditemukannya terapi target dan terapi penghambat *immunecheckpoint*, membuat perubahan paradigma terapi dengan tujuan meningkatkan kesintasan dan harapan hidup pasien dengan KSH tahap lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021;73 Suppl 1:4-13.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
3. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47 Suppl:S2-6.
4. Hasan I LI. Konsensus penatalaksanaan karsinoma sel hati. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2017.
5. Loho IM, Hasan I, Lesmana CR, Dewiasty E, Gani RA. Hepatocellular Carcinoma in a Tertiary Referral Hospital in Indonesia: Lack of Improvement of One-Year Survival Rates between 1998-1999 and 2013-2014. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):2165-70.
6. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017.
7. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93.
8. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(2):172-7.
9. Peus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:72.
10. Zimmermann H, Reichen J. Hepatectomy: preoperative analysis of hepatic function and postoperative liver failure. *Dig Surg*. 1998;15(1):1-11.
11. Hasan I LI. Konsensus terapi sistemik karsinoma sel hati di Indonesia. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2021.
12. Cidon EU. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: Past, present and future. *World J Hepatol*. 2017;9(18):797-807.
13. Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. *Eur J Cancer*. 2004;40(10):1474-84.
14. Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, et al. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1997;27(5):321-4.
15. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, Bernard B, Cluzel P, Bellin MF, et al. Review article: Overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma--an impossible meta-analysis? *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(2):111-26.
16. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet*. 1998;352(9121):17-20.
17. Chow PK, Machin D, Chen Y, Zhang X, Win KM, Hoang HH, et al. Randomised double-blind trial of megestrol acetate vs placebo in treatment-naive advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2011;105(7):945-52.
18. Nault JC, Cheng AL, Sangro B, Llovet JM. Milestones in the pathogenesis and management of primary liver cancer. *J Hepatol*. 2020;72(2):209-14.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
20. Huang A, Yang XR, Chung WY, Dennison AR, Zhou J. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):146.
21. Chen S, Cao Q, Wen W, Wang H. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma: Challenges and opportunities.

22. Ahmad MS SN, Mustapa AD, Oglat AA, Hjouj M, Abunahel BM, et al. . The guideline of the current status regarding the tumour progression, surveillance, diagnosis, staging, and treatment of HCC: a literature review. J of Gastr and Hepatology Res. 2019;21(2):2829-40.
23. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2010;30(1):52-60.