

9-30-2020

## Liver Function and Treatment Modalities are Predictors of Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma

Irsan Hasan

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, irsan\_h@yahoo.com*

Imelda Maria Loho

*SMF Gastroenterologi dan Hepatologi, RS Kanker "Dharmais", Pusat Kanker Nasional, Jakarta*

Cosmas Rinaldi Lesmana

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Rino A. Gani

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Hasan, Irsan; Loho, Imelda Maria; Lesmana, Cosmas Rinaldi; and Gani, Rino A. (2020) "Liver Function and Treatment Modalities are Predictors of Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 7: Iss. 3, Article 4.

DOI: 10.7454/jpdi.v7i3.460

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol7/iss3/4>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Fungsi Hati dan Jenis Terapi Merupakan Prediktor Kesintasan Pasien Karsinoma Sel Hati

## *Liver Function and Treatment Modalities are Predictors of Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma*

Irsan Hasan<sup>1</sup>, Imelda Maria Loho<sup>2</sup>, Cosmas Rinaldi Lesmana<sup>1</sup>, Rino A. Gani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>SMF Gastroenterologi dan Hepatologi, RS Kanker "Dharmais", Pusat Kanker Nasional, Jakarta

### Korespondensi:

Irsan Hasan, Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jalan Diponegoro no. 71, Jakarta Pusat, Indonesia, 10430. Email: irsan\_h@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Karsinoma sel hati (KSH) merupakan masalah kesehatan yang besar di Indonesia karena sebagian besar pasien baru terdiagnosis pada stadium lanjut ketika terapi kuratif tidak mungkin dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui angka kesintasan satu tahun, faktor-faktor prognostik, dan modalitas terapi yang diberikan pada pasien KSH.

**Metode.** Studi retrospektif dilakukan dengan mengevaluasi rekam medis pasien KSH yang berobat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan Januari 2013 sampai Maret 2014. Parameter klinis serta terapi yang diberikan dicatat dan luaran pasien ditentukan berdasarkan rekam medis atau dengan menghubungi pasien atau keluarganya melalui telepon. Kurva kesintasan dibuat dengan metode Kaplan-Meier. Analisis univariat dan multivariat dilakukan dengan menggunakan *Cox proportional hazards model*.

**Hasil.** Sebanyak 114 pasien KSH diikuti dalam penelitian ini. Insidensi pasien yang meninggal adalah 57% dan angka kesintasan satu tahun adalah 29,4% dengan median kesintasan sebesar 135 hari (4,5 bulan). Pasien yang terdiagnosis pada stadium awal menurut BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), menengah, lanjut, dan terminal secara berurutan adalah 0 (0%), 2 (1,8%), 48 (42,1%), 32 (28,1%), dan 32 (28,1%). Sebanyak 26,3% pasien memiliki fungsi hati yang buruk (*Child-Pugh C*) pada saat terdiagnosis. Hanya dua pasien yang didiagnosis melalui proses surveilans. Sebanyak 34,2% pasien mendapat terapi kuratif atau paliatif, sedangkan 65,8% mendapat terapi suportif saja. Pada analisis multivariat didapatkan bahwa klasifikasi *Child-Pugh* ( $p < 0,001$ ) dan jenis terapi ( $p < 0,001$ ) adalah faktor prognostik yang signifikan.

**Simpulan.** Derajat fungsi hati dan jenis terapi merupakan faktor yang dapat memprediksi kesintasan penderita KSH.

**Kata Kunci:** Karsinoma sel hati, kesintasan, prognosis

### ABSTRACT

**Introduction.** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a major health problem in Indonesia because most patients are diagnosed in late stages when curative treatment is no longer possible. The aim of this study is to evaluate one-year survival rate, prognostic factors, and treatment modalities of patients with hepatocellular carcinoma.

**Methods.** A retrospective analysis was done in patients with HCC who were admitted to Cipto Mangunkusumo General Hospital (CMGH) between January 2013 and March 2014. Clinical parameters and treatment modalities were evaluated. Patients outcome at one-year of follow-up were recorded from medical records or patients were contacted by phone call. Survival curve was produced using Kaplan-Meier method and a multivariate analysis was conducted using *Cox proportional hazards model*.

**Results.** A total of 114 patients were included in this study. Incidence of mortality was 57% and one-year survival rate was 29.4% with median survival as long as 135 days (approximately 4.5 months). According to the BCLC staging system, patients who were diagnosed as early, intermediate, late, and terminal stages were 2 (1.8%), 48 (42.1%), 32 (28.1%), and 32 (28.1%), respectively. Poor liver function (*Child-Pugh C* class) was diagnosed in 26.3% of patients. Only two patients were diagnosed during surveillance process. Proportion of patients treated with curative/palliative modalities and best supportive care were 34.2% and 65.8%, respectively. In multivariate analysis, *Child-Pugh* classification and treatment modalities were significant prognostic factors with  $p$ -value of  $< 0,001$  for both factors.

**Conclusion.** Liver function and treatment modalities are predictors of survival in patients with HCC.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, prognosis, survival

## PENDAHULUAN

Karsinoma sel hati (KSH) merupakan kanker primer hati yang paling sering ditemukan dan menempati urutan keempat sebagai penyebab kematian tertinggi akibat kanker di seluruh dunia.<sup>1</sup> Penderita KSH umumnya memiliki prognosis yang buruk karena pada umumnya penyakit ini baru terdiagnosis pada stadium lanjut sehingga terapi yang sifatnya kuratif, seperti reseksi atau transplantasi hati, tidak lagi dapat dilakukan.<sup>2,3</sup> Perjalanan alamiah KSH juga lebih kompleks dibandingkan kanker padat lain karena terdapat interaksi antara tumor dengan kondisi jaringan hati di sekitarnya yang seringkali sudah dalam kondisi sirosis.<sup>4,5</sup> Sebagai contoh, apabila ditemukan tumor berukuran kecil pada pasien sirosis hati dengan fungsi hati yang buruk, maka reseksi yang sifatnya kuratif tidak dapat dilakukan.

Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) sebagai pusat rujukan nasional telah memiliki berbagai modalitas terapi untuk KSH, yaitu terapi surgikal (reseksi atau transplantasi hati), terapi lokoregional (*radiofrequency ablation* (RFA), *percutaneous ethanol injection* (PEIT), *transarterial chemoembolization* (TACE), *stereotactic body radiation therapy* (SBRT)), dan terapi sistemik. Hampir seluruh kasus KSH yang dirujuk ke RSCM dibicarakan dalam tim yang terdiri atas dokter bedah digestif, hepatologi, radiologi intervensi, radioterapi, dan patologi anatomi untuk menentukan jenis terapi yang akan diberikan. Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi kesintasan satu tahun penderita KSH yang berobat di RSCM pada periode 2013 – 2014 dan faktor-faktor yang memengaruhinya.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif yang dilakukan dengan mengumpulkan data dari rekam medis pasien KSH yang berobat di RSCM pada bulan Januari 2013 sampai Maret 2014, baik rawat inap maupun rawat jalan. Kriteria inklusi adalah pasien yang memiliki diagnosis KSH yang ditegakkan atas dasar pemeriksaan CT scan atau MRI abdomen tiga fase yang memberikan gambaran khas untuk KSH berupa penyngatan nodul pada fase arteri dan *washout* pada fase vena atau pemeriksaan patologi anatomi yang menunjukkan hasil karsinoma sel hati atau pemeriksaan AFP  $\geq 200$  ng/mL disertai dengan hasil USG yang mengarah pada KSH.<sup>6,7</sup> Kriteria eksklusi adalah usia dibawah 18 tahun dan rekam medis tidak ditemukan.

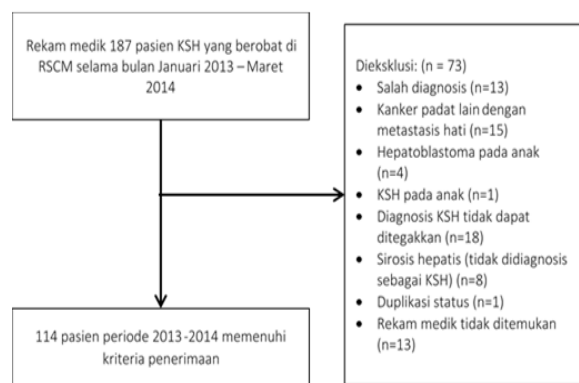
Data yang dikumpulkan adalah usia, jenis kelamin, etiologi KSH, karakteristik tumor, metastasis ekstra hepatic, klasifikasi Child-Pugh, sirosis hati, stadium KSH menurut *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), adanya

gejala saat diagnosis, diagnosis KSH melalui proses surveilans atau tidak, rujukan dari rumah sakit lain atau bukan, ada tidaknya varises esofagus, dan kadar alfa fetoprotein (AFP). Sirosis hati dinilai berdasarkan gejala klinis, pencitraan, dan skor *AST to platelet ratio* (APRI)  $>1,2$ .<sup>8</sup> Identifikasi pasien yang meninggal dilakukan melalui penelusuran rekam medis dan menghubungi pasien atau keluarganya melalui telepon. Modalitas terapi yang didapat diketahui melalui rekam medis. Pasien dapat memperoleh lebih dari satu macam modalitas terapi dan modalitas terapi ini ditentukan berdasarkan stadium BCLC dan keputusan tim hepato-bilier atau dokter yang merawat. Pasien dikategorikan mendapat terapi kuratif-paliatif apabila mendapatkan salah satu dari modalitas terapi berikut, yaitu reseksi, transplantasi hati, RFA, TACE, TACI, SBRT, atau terapi sistemik (sorafenib). Apabila pasien tidak mendapat salah satu terapi diatas, maka pasien dikategorikan mendapat terapi suportif.

Analisis statistik dilakukan dengan SPSS versi 17. Data karakteristik pasien ditampilkan dengan metode statistik deskriptif. Kesintasan pasien dihitung sejak pasien terdiagnosis karsinoma hepatoselular (KSH) sampai dengan pasien meninggal atau *lost to-follow-up*. Lama masa pengamatan adalah satu tahun setelah pasien terdiagnosis KSH. Selanjutnya dibuat kurva kesintasan dengan menggunakan metode Kaplan Meier. Untuk mendapatkan faktor-faktor yang mempengaruhi kesintasan satu tahun, dilakukan analisis univariat menggunakan uji log-rank dan analisis multivariat menggunakan *Cox's proportional hazard regression model*. Nilai signifikan secara statistik didefinisikan sebagai nilai p kurang dari 0,05. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor 218/UN2.F1/ETIK/2015.

## HASIL

Didapatkan 114 pasien KSH yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelusuran rekam medis ditampilkan pada Gambar 1. Median usia adalah 54 tahun (18 – 83 tahun) dan sebagian besar pasien KSH (93,9%) baru berobat setelah mengalami gejala. Gejala klinis yang ditemukan adalah hepatomegali (76,3%), penurunan berat badan (68,4%), nyeri perut (64,9%), ikterus (43,9%), asites (36,8%), dan hematemesis atau melena (17%). Rerata ukuran nodul terbesar saat diagnosis KSH adalah 10,9 cm (simpang baku [SB] 4,9 cm). Esofagogastroduodenoskopi (EGD) dilakukan pada 30 pasien dan didapatkan varises esofagus pada 27 pasien.



Gambar 1. Alur penelusuran subjek penelitian

Dari 114 pasien, hanya lima pasien yang tidak dirujuk dari rumah sakit lain dan dari lima pasien tersebut, hanya dua pasien yang didiagnosis KSH melalui proses surveilans dengan ultrasonografi dan AFP rutin setiap enam bulan. Dari 109 pasien yang dirujuk dari RS lain, terdapat tujuh pasien yang sudah mengetahui bahwa dirinya menderita hepatitis kronik atau sirosis hati sebelum didiagnosis KSH, namun tidak dilakukan surveilans KSH berkala setiap enam bulan. Sebanyak 102 pasien yang tersisa adalah pasien yang baru mengetahui dirinya menderita KSH dan memiliki faktor risiko pada saat terdiagnosis KSH. Karakteristik lain dapat dilihat pada Tabel 1.

Insidensi pasien meninggal selama masa pengamatan adalah 57% dan angka kesintasan satu tahun adalah 29,4%. Median kesintasan secara keseluruhan adalah 138 hari (4,6 bulan). Angka kesintasan satu tahun berdasarkan karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Jenis terapi yang diperoleh pasien KSH selama periode 2013–2014 dapat dilihat pada Tabel 2. Empat pasien menjalani reseksi sebagai terapi lini pertama dan tidak dikombinasi dengan modalitas lain. Sebanyak 16 pasien mendapat kombinasi dua hingga lima macam modalitas terapi, yang terdiri dari reseksi, *transarterial chemoembolization* (TACE), *percutaneous ethanol injection therapy* (PEIT), *transarterial chemoinfusion* (TACI), *radiofrequency ablation* (RFA), sorafenib, dan radioterapi.

Analisis univariat menunjukkan bahwa etiologi KSH, jumlah nodul, trombus vena porta, gejala klinis, sirosis hati, klasifikasi Child-Pugh, kadar alfa fetoprotein (AFP), stadium BCLC, dan jenis terapi merupakan faktor prognostik yang signifikan. Adapun pada analisis multivariat, hanya klasifikasi Child-Pugh dan jenis terapi yang menjadi faktor prognostik yang signifikan (Tabel 3). Kurva kesintasan berdasarkan kedua faktor prognostik dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian dan kesintasan satu tahun

Karakteristik	Jumlah, n (%)	Kesintasan satu tahun (%)	Nilai p
<b>Jenis kelamin</b>			
Laki-laki	95 (83,3)	28,2	0,668
Perempuan	19 (16,7)	35,2	
<b>Kelompok usia</b>			
< 60 tahun	83 (72,8)	26,8	0,337
≥ 60 tahun	31 (27,2)	35,1	
<b>Etiologi KSH</b>			
Hepatitis B	77 (67,5)	18,5	0,03
Hepatitis C	16 (14)	42,8	
Non-B Non-C	20 (17,5)	54,0	
Tidak ada data	1 (1)		
<b>Ukuran nodul terbesar</b>			
≤ 5 cm	5 (4,4)	60,0	0,164
> 5 cm	108 (94,7)	27,9	
Tidak ada data	1 (0,9)		
<b>Jumlah nodul</b>			
Tunggal	62 (54,4)	33,4	0,007
Multipel	49 (43)	23,2	
Tidak ada data	3 (2,6)		
<b>Trombus vena porta</b>			
Tidak	67 (58,8)	33,7	0,022
Ya	34 (29,8)	21,4	
Tidak ada data	13 (11,4)		
<b>Gejala klinis saat diagnosis</b>			
Tidak ada	7 (6,1)	85,7	0,008
Ada	107 (93,9)	24,3	
<b>KSH didiagnosis dengan surveilans</b>			
Ya	2 (1,8)	100	0,111
Tidak	112 (98,2)	27,6	
<b>Sirosis hati</b>			
Tidak	15 (13,2)	78,6	<0,001
Ya	89 (78,1)	17,5	
Tidak ada data	10 (8,7)		
<b>Child-Pugh</b>			
A	53 (46,5)	46,4	<0,001
B	31 (27,2)	23,2	
C	30 (26,3)	0	
Tidak ada data	0 (0)		
<b>Nilai AFP</b>			
< 200 ng/mL	35 (30,7)	58,9	<0,001
≥ 200 ng/mL	70 (61,4)	12,7	
Tidak ada data	9 (7,9)		
<b>Stadium KSH menurut BCLC</b>			
A	2 (1,8)	100	
B	48 (42,1)	44,5	<0,001
C	32 (28,1)	25,5	
D	32 (28,1)	0	
<b>Jenis terapi</b>			
Kuratif-paliatif	39 (34,2)	56,3	<0,001
Supportif	75 (65,8)	10,5	

AFP=alfa fetoprotein; BCLC=Barcelona Clinic Liver Cancer; KSH=karsinoma sel hati

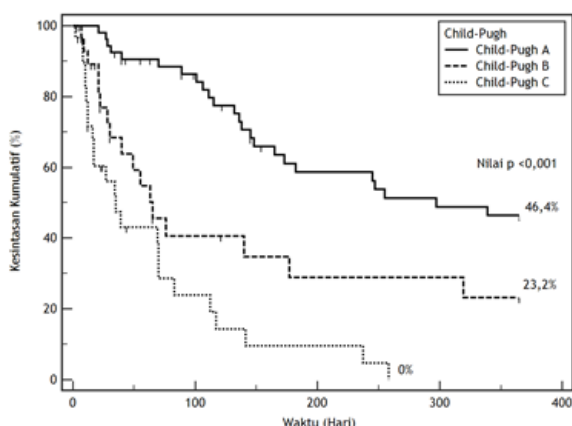
**Tabel 2. Modalitas terapi yang didapat**

Jenis modalitas terapi	Jumlah, n (%)
Transplantasi hati	0
Reseksi	4 (3,5)
PEIT	0
RFA	0
TACE	13 (11,4)
TACI	6 (5,3)
Terapi sistemik (sorafenib)	0
Kombinasi dua modalitas terapi atau lebih (reseksi, RFA, PEIT, TACE, TACI, sorafenib, radioterapi)	16 (14)
Terapi suportif saja	75 (65,8)

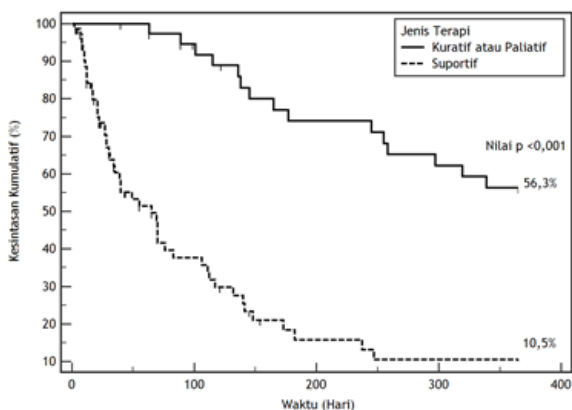
PEIT=percutaneous ethanol injection; RFA=radiofrequency ablation; TACE= transarterial chemoembolization; TACI=transarterial chemoinfusion

**Tabel 3. Analisis multivariat faktor prognostik yang berhubungan dengan kesintasan yang buruk**

Variabel	Nilai p	Hazard ratio (IK 95%)
Klasifikasi Child-Pugh		
A		1
B	0,014	2,244 (1,174 – 4,288)
C	<0,001	3,958 (2,086 – 7,510)
Jenis Terapi		
Kuratif dan atau paliatif	<0,001	3,733 (1,952 – 7,136)
Suportif		



**Gambar 2. Kurva kesintasan berdasarkan klasifikasi Child-Pugh**



**Gambar 3. Kurva kesintasan berdasarkan jenis terapi**

**DISKUSI**

Pada studi ini didapatkan angka kesintasan satu tahun pasien KSH di RSCM sebagai rumah sakit tersier rujukan nasional masih rendah, yaitu sebesar 29,4% dengan median kesintasan sebesar 138 hari (4,6 bulan). Pada analisis multivariat didapatkan bahwa faktor yang berhubungan dengan kesintasan yang rendah adalah derajat fungsi hati pada saat diagnosis dan jenis terapi yang diberikan. Adapun pada studi lain ukuran tumor juga menjadi faktor prognostik yang berhubungan dengan kesintasan.<sup>9,10</sup> Ukuran tumor saja tidak dapat menjadi satu-satunya faktor prognostik karena apabila disertai dengan fungsi hati yang buruk saat diagnosis, maka terapi kuratif, seperti reseksi pun sulit untuk dilakukan. Pada studi ini lebih dari 94% pasien memiliki tumor berukuran > 5 cm sehingga pada analisis multivariat ukuran tumor tidak dapat menjadi faktor prognostik.

Dalam sistem stadium BCLC yang digunakan untuk mengklasifikasi pasien KSH dalam studi ini, ada tiga parameter yang perlu ditentukan di awal, yaitu klasifikasi Child-Pugh, beban tumor, dan status performans berdasarkan kriteria *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).<sup>11</sup> Kami menduga bahwa stadium BCLC tidak menjadi faktor prognostik karena sebagian besar pasien dalam studi ini memiliki beban tumor yang besar (BCLC B sampai D) dan hanya dua pasien yang terdiagnosis dalam stadium BCLC A.

Median kesintasan pasien KSH dalam studi ini lebih rendah dibandingkan dengan median kesintasan pasien KSH di RSCM dan RS Kanker “Dharmais” pada tahun 2015–2017 yang sebesar 21 bulan.<sup>12</sup> Perbedaan kesintasan yang demikian besar disebabkan karena pada periode 2015–2017 jumlah pasien yang didiagnosis pada stadium awal (BCLC A) lebih banyak dibandingkan pada periode 2013–2014, yaitu 8,5% vs. 1,8%. Sebaliknya, jumlah pasien stadium terminal (BCLC D) pada periode 2015–2017 juga lebih sedikit, yaitu 14,2% dibandingkan dalam penelitian ini yang sebesar 28,1%.

Rendahnya kesintasan pasien KSH dalam studi ini juga disebabkan karena sebanyak 65,8% pasien pada studi ini hanya mendapat terapi suportif. Fungsi hati menentukan jenis terapi yang dapat diberikan. Berbagai studi menunjukkan bahwa berbagai terapi untuk KSH baru memberikan hasil yang baik apabila dilakukan pada pasien yang fungsi hatinya masih baik (Child-Pugh A).<sup>13,14</sup> Pada studi ini persentase total pasien dengan fungsi hati Child-Pugh B atau C berjumlah 53,5%. Dengan demikian, mayoritas pasien KSH dalam studi ini hanya layak untuk mendapat terapi suportif. Terapi yang sifatnya paliatif seperti TACE untuk BCLC B maupun terapi sistemik

sorafenib untuk BCLC C juga hanya dapat diberikan kepada sebagian pasien yang terdiagnosis pada masing-masing stadium tersebut (Tabel 2). Stadium BCLC B merupakan stadium yang sangat heterogen dengan beban tumor mulai dari 6 cm sampai 20 cm. Tumor berukuran >10 cm merupakan kontraindikasi relatif untuk TACE<sup>15</sup> sehingga hanya sebagian pasien BCLC B yang layak untuk dilakukan TACE. Terapi sistemik sorafenib untuk BCLC C juga belum ditanggung oleh Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) sampai saat ini sehingga hanya sebagian kecil pasien yang mampu membelinya.

Banyaknya pasien yang datang dengan tumor yang berukuran besar (> 5 cm) dalam studi ini disebabkan karena surveilans KSH pada populasi risiko tinggi masih rendah. Pada studi ini hanya dua dari 114 pasien yang terdiagnosis KSH melalui surveilans. Metode surveilans KSH yang dianjurkan oleh perhimpunan peneliti hati di Eropa dan Amerika adalah menggunakan ultrasonografi (USG) setiap enam bulan untuk mendeteksi tumor berukuran kecil.<sup>16,17</sup> Indonesia saat itu masih mengikuti pedoman dari perhimpunan peneliti hati Asia Pasifik yang menggunakan USG dan alfa fetoprotein (AFP) setiap enam bulan.<sup>16,18</sup> Pada pelaksanaannya, dari lima pasien yang rutin berobat di RSCM, hanya dua yang dilakukan surveilans teratur.

Oleh karena itu, diperlukan deteksi dini populasi risiko tinggi, khususnya pasien hepatitis viral kronik dan sirosis hati, yang dilanjutkan dengan surveilans teratur pada populasi ini. Deteksi dini dapat dilakukan dengan melakukan *screening* hepatitis B dan hepatitis C pada populasi yang berisiko untuk terinfeksi kedua virus ini secara nasional. Program deteksi dini ini perlu dilanjutkan dengan program surveilans KSH di tingkat nasional. Jepang sudah menerapkan surveilans KSH sebagai program nasional dan angka kesintasan lima tahun penderita KSH di Jepang adalah 42,7% pada periode 1996-2000.<sup>19</sup> Selain deteksi dini faktor risiko dan surveilans KSH, pencegahan primer berupa program vaksinasi hepatitis B serta pencegahan penularan hepatitis B dari ibu ke bayi juga perlu terus ditingkatkan.

## SIMPULAN

Derajat fungsi hati pada saat diagnosis dan jenis terapi merupakan faktor yang dapat memprediksi kesintasan penderita KSH.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.

2. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35(5):1164-71.
3. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997;25(2):259-62.
4. Maida M, Orlando E, Camma C, Cabibbo G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *World J Gastroenterol.* 2014;20(15):4141-50.
5. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19(3):329-38.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
7. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Karsinoma Sel Hati. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2017.
8. Lin CS, Chang CS, Yang SS, Yeh HZ, Lin CW. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med.* 2008;47(7):569-75.
9. Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer.* 2002;94(6):1760-9.
10. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol.* 2003;38(3):207-15.
11. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2016;150(4):835-53.
12. Jasirwan COM, Hasan I, Sulaiman AS, Lesmana CRA, Kurniawan J, Kalista KF, et al. Risk factors of mortality in the patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study in Indonesia. *Curr Probl Cancer.* 2020;44(1):100480.
13. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
14. Kohla MA, Abu Zeid MI, Al-Warraky M, Taha H, Gish RG. Predictors of hepatic decompensation after TACE for hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015;2(1):e000032.
15. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(3):212-20.
16. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
17. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020-2.
18. Omata M, Lesmana L, Tateishi R, Chen P-J, Lin S-M, Yoshida H, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatology International.* 2010;4(2):439-74.
19. Kudo M. Japan's successful model of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance highlighting the urgent need for global surveillance. *Liver Cancer.* 2012;1(3-4):141-3.