

Efektivitas Terapi Target Sorafenib dalam Penanganan Hepatocellular Carcinoma: Literature Review

Herbert Dharma^{1*},
Purnamawati
Purnamawati²,
Reni Angeline³

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Histopatologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

³Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Kanker hati merupakan kanker paling umum keenam dan penyebab utama kematian ketiga di dunia. Penyebab utama kanker hati adalah virus Hepatitis B atau Hepatitis C yang mengakibatkan pasien mengalami penyakit hati kronis dan dapat memburuk serta berkembang menjadi kanker hati. Terapi target *Sorafenib* dapat digunakan untuk mengobati pasien dengan kanker hati stadium lanjut. Obat ini dapat menekan proliferasi sel tumor serta menghambat angiogenesis tumor. Studi ini bertujuan untuk mengetahui manfaat dari terapi target dalam penanganan *hepatocellular carcinoma*. Metode yang digunakan pada studi ini dengan cara pencarian artikel dalam basis data elektronik melalui internet menggunakan *Google Scholar* dan *Pubmed*. Hasil didapatkan kombinasi terapi target sorafenib dengan terapi konvensional, seperti TACE dan ablasio radiofrekuensi, secara signifikan dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dan waktu menuju progresivitas. Simpulan, terapi target *Sorafenib* bila digabungkan dengan terapi konvensional memiliki manfaat dan nilai efektivitas lebih tinggi dibandingkan dengan terapi lainnya. Kekurangan dari terapi target *Sorafenib* yaitu banyak efek samping yang dapat ditimbulkan bagi pasien.

Kata Kunci: *hepatocellular carcinoma*, *Sorafenib*, terapi target

Effectiveness of Sorafenib Targeted Therapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Literature Review

*Corresponding Author : Herbert Dharma

Corresponding Email : herbert.102020102@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : February 26th, 2024

Revision date : August 14th, 2024

Accepted date : December 12th, 2024

Published date : December 20th, 2024

Copyright (c) 2024 Herbert Dharma, Purnamawati, Reni Angeline



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Liver cancer is the sixth most common cancer and the third leading cause of death in the world. The main cause of liver cancer is the Hepatitis B or Hepatitis C virus which causes patient to experience chronic liver disease which can worsen and develop into liver cancer. Sorafenib targeted therapy can be used to treat patients with advanced liver cancer. This drug can suppress tumor cell proliferation and inhibit tumor angiogenesis. This study aims to determine the benefits of targeted therapy in treating Hepatocellular Carcinoma. The method used in this study is by searching for articles in electronic databases via the internet using *Google Scholar* and *Pubmed*. The results showed that the combination of sorafenib targeted therapy with conventional therapy, such as TACE and radiofrequency ablation, could significantly increase survival rates and time to progression. In conclusion, sorafenib targeted therapy when combined with conventional therapy has higher benefits and effectiveness compared to other therapies. The disadvantage of sorafenib targeted therapy is that it can cause many side effects for the patients.

Keywords: *hepatocellular carcinoma*, *Sorafenib*, targeted therapy

How to Cite

Dharma H, Purnamawati, Angeline R. Effectiveness of Sorafenib Targeted Therapy in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Literature Review. *JMedScientiae*. 2024;3(3): 402-408. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3141> DOI: <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i3.3141>

Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyumbang angka mortalitas tertinggi di dunia. Berdasarkan data dari Globocan pada tahun 2020, Kanker hati menduduki peringkat ke-6 untuk kasus kanker baru pada laki-laki dan perempuan di dunia sebesar 4,7% serta peringkat ke-3 untuk tingkat mortalitas sebesar 8,3%.^{1,2} Peningkatan insidensi kasus baru kanker hati di seluruh dunia pada tahun 2040 diprediksikan berkisar pada angka 1,4 juta (55%).³ Berdasarkan data Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker hati di Indonesia tercatat sebanyak 21.392 kasus dan termasuk dalam salah satu jenis insidensi kanker terbanyak yakni pada urutan ke-5.¹ Data Riskesdas 2018 tentang prevalensi tumor ganas di Indonesia menunjukkan peningkatan menjadi 1,79 per 1000 penduduk dari yang sebelumnya 1,4 per 1000 penduduk.⁴

Penyebab utama dari kanker hati adalah virus hepatitis B atau hepatitis C yang mengakibatkan pasien mengalami penyakit hati kronik. Pasien dengan penyakit hati kronis akan mengalami peradangan hati, fibrosis, serta regenerasi hepatosit yang menyimpang. Kelainan tersebut dapat menyebabkan sirosis hati melalui rangkaian mutasi genetik dan epigenetik yang berakhir pada formasi atau pembentukan nodul displastik. Perubahan molekuler lainnya memberikan kemampuan proliferasi, invasif, dan bertahan hidup pada sel-sel displastik sehingga memungkinkan terjadinya transisi menjadi karsinoma hepatoseluler yang tumbuh atau berkembang dengan cepat.⁵

Kanker hati wajib mendapatkan penanganan dan tindakan yang tepat dan cepat. Sama halnya dengan kanker lain, pengobatan dan penanganan kanker hati bergantung pada stadiumnya. Oleh karena itu pemilihan terapi seperti reseksi, kemoembolisme, ablasi, dan lain-lain harus dipilih dengan bijak. Terapi-terapi tersebut memiliki efek samping dan tingkat rekurensi yang tinggi.⁶ Kemoembolisme merupakan *gold standard* pada *hepatocellular carcinoma* namun terapi ini memiliki beberapa kekurangan yakni, seringkali obat yang diberikan tidak berpenetrasi secara selektif dan mendalam ke dalam tumor dan sistem penghantaran obat tidak melepaskan obat pada kecepatan klinis yang

optimal.⁷ Teknik ini juga mampu menimbulkan komplikasi seperti gagal hati, kolesistitis akut, emboli paru, abses hepar, cedera saluran empedu, dan lain-lain.⁸

Modalitas lain diperlukan dalam pengobatan kanker hati. Salah satu modalitas tersebut merupakan terapi target. Terapi tersebut menargetkan protein di dalam sel kanker yang dapat mempengaruhi perkembangan sel tersebut. Terapi target sorafenib dapat digunakan untuk mengobati pasien dengan kanker hati stadium lanjut. Obat ini dapat menekan proliferasi sel tumor serta menghambat angiogenesis tumor.⁹

Metodologi

Metode yang digunakan adalah menggunakan strategi secara komprehensif, seperti pencarian artikel ilmiah dalam database jurnal penelitian, pencarian melalui internet, dan tinjauan ulang artikel. Pencarian *database electronic* yang digunakan adalah *Google Scholar* dan *Pubmed*. Pencarian jurnal dan artikel menggunakan kata kunci dalam bahasa Inggris, yaitu “TACE”, “Sorafenib”, “HCC”, dan “HCC Treatment”. Sebanyak 20 jurnal akan dianalisis berdasarkan kesesuaian topik. Data yang akan diekstraksi meliputi penulis, tahun publikasi, judul jurnal, metode, cara, dan hasil yang diperoleh. Kriteria inklusi terdiri dari, 1) Jurnal atau artikel ilmiah yang memuat tentang manfaat terapi target pada penanganan kanker hati primer, 2) Jurnal atau artikel ilmiah yang memuat tentang penanganan kanker hati lainnya primer, 3) Jurnal atau artikel ilmiah menggunakan bahasa Inggris, 4) Jurnal atau artikel ilmiah yang diterbitkan dalam rentan waktu 10 tahun terakhir (2013 – 2023), dan 5) Jurnal atau artikel ilmiah yang merupakan *original article* dan *open access*. Kriteria Eksklusi terdiri dari: 1) Jurnal yang tidak bisa di akses lengkap, 2) Jurnal yang bukan *original article*, 3) Penerbitan melebihi 10 tahun atau diterbitkan sebelum tahun 2013, dan 4) Tema jurnal atau artikel berbeda dengan tema tinjauan pustaka.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil pencarian jurnal

Penulis (Tahun)	Metode	Subjek	Hasil
Hu et al. (2014) ¹⁰	Randomized controlled trial	280 pasien HCC, 198 pasien mendapat monoterapi (TACE), 82 pasien mendapat terapi kombinasi (TACE + Sorafenib)	Terapi kombinasi vs monoterapi, <i>overall survival</i> (OS) 7 bulan vs 4,9 bulan ($p=0,003$), <i>Time to Progression</i> (TTP) 2,6 bulan vs 1,9 bulan, ($p=0,001$)
Kudo et al. (2019) ¹¹	Randomized controlled trial	156 pasien HCC, 80 pasien mendapat TACE dan Sorafenib (400 mg 2x sehari setelah 3 hari mendapat TACE), 76 pasien mendapat TACE saja	TACE dan Sorafenib vs TACE saja, median <i>Progression Free Survival</i> (PFS) 25,2 bulan vs 13,5 bulan (<i>Control Interval</i> (CI): 95%, $p=0,006$), median TTP 26,7 bulan vs 18,4 bulan (CI:95%, $p=0,005$)
Aktas et al. (2017) ¹²	Retrospective study	30 pasien HCC, 13 pasien mendapat TACE, 17 pasien mendapat TACE & Sorafenib	TACE + Sorafenib vs TACE, PFS pada lesi >10 cm 36 bulan vs 12 bulan ($p=0,025$)
Meyer et al. (2017) ¹³	Randomized controlled trial	313 pasien HCC, 157 mendapat Sorafenib & TACE, 156 mendapat Placebo + TACE	Sorafenib & TACE vs Placebo & TACE, <i>grade 3-4 adverse events</i> lebih tinggi pada terapi kombinasi.
Hoffman et al. (2015) ¹⁴	Randomized trial	50 pasien HCC, 24 pasien diberi Sorafenib + TACE (S), 26 pasien diberi placebo + TACE (P)	<i>Treatment related adverse events</i> pada terapi kombinasi lebih tinggi dibandingkan terapi placebo.
Lee et al. (2017) ¹⁵	Randomized controlled trial	72 pasien HCC, 36 pasien mendapat TACE, 36 pasien mendapat TACE + Sorafenib	TACE + Sorafenib vs TACE, <i>disease control rate</i> 100% vs 83,3% ($p=0,03$), 2 year OS <i>survival probability</i> 0,74 vs 0,29 ($p=0,002$)
Yao et al. (2016) ¹⁶	Clinical trial	150 pasien HCC, 50 pasien mendapat TACE + Sorafenib, 100 pasien mendapat TACE	TACE + Sorafenib vs TACE, mOS 21,7 bulan vs 11,5 bulan ($p<0,001$), mTTP 10,2 bulan vs 6,7 bulan ($p<0,001$)
Zhu et al. (2014) ¹⁷	Retrospective study	91 pasien HCC dengan tumor trombus vena porta, 46 pasien mendapat TACE + Sorafenib, 45 pasien mendapat TACE	TACE + Sorafenib vs TACE, median TTP 6 bulan vs 3 bulan ($p<0,001$), median OS 11 bulan vs 6 bulan ($p<0,001$)
Wu et al. (2017) ¹⁸	Retrospective study	61 pasien HCC, 30 pasien mendapat Sorafenib + TACE, 31 pasien mendapat TACE	TACE + Sorafenib vs TACE, Median OS 17,9 bulan vs 7,1 bulan ($p<0,001$), TTP 9,3 bulan vs 3,4 bulan ($p<0,001$)
Liu et al. (2014) ¹⁹	Retrospective study	120 pasien HCC, 60 pasien mendapat TACE+Sorafenib, 60 pasien mendapat TACE	TACE + Sorafenib vs TACE, median PFS 7,37 bulan vs 5,97 bulan ($p=0,022$), median OS 22,9 bulan vs 12,1 bulan ($p=0,016$)
Won et al. (2018) ²⁰	Randomized trial	339 pasien HCC, 169 mendapat Sorafenib saja (S), 170 mendapat Sorafenib + cTACE (C)	C vs S, median TTP 5,3 vs 3,5 bulan (HR: 0,67; CI: 90%, $p=0,003$), median PFS 5,2 bulan vs 3,6 bulan (HR: 0,73; CI 90%, $p=0,01$), <i>tumor response rate</i> 60,6% vs 47,3% ($p=0,005$). <i>Adverse event</i> yang lebih tinggi terlihat pada terapi kombinasi dibandingkan monoterapi Sorafenib
Lee et al. (2020) ²¹	Clinical trial	44 pasien HCC, 17 pasien mendapat Sorafenib saja, 27 pasien mendapat Sorafenib + TACE	Tingkat kelangsungan hidup pasien yang mendapat Sorafenib lebih rendah 6 bulan dibandingkan pasien yang mendapat Sorafenib + TACE ($p=0,024$)
Yoon et al. (2018) ²²	Randomized clinical trial	90 pasien HCC, 45 pasien mendapat Sorafenib 400 mg 2x sehari, 45 pasien mendapat TACE (setiap 6 minggu) dan <i>external beam radiotherapy</i> (RT) (3 minggu setelah TACE pertama)	TACE + RT vs Sorafenib, pfs 12 minggu 86,7% vs 34,3% ($p<0,001$), median TTP 31 minggu vs 11,7 minggu ($p<0,001$), OS 55 minggu vs 43 minggu ($p=0,04$)
Cho et al. (2014) ²³	Clinical trial	116 pasien HCC, 67 pasien mendapat TACE + RT, 49 pasien mendapat Sorafenib	TACE + RT vs Sorafenib, OS 14,1 bulan vs 3,3 bulan ($p<0,001$)
Zhang et al. (2015) ²⁴	Clinical trial	89 pasien HCC, 45 pasien mendapat Sorafenib + TACE, 44 pasien mendapat Sorafenib	Median waktu menuju progresivitas terapi kombinasi sama dengan monoterapi. Median tingkat kelangsungan hidup lebih tinggi 1 bulan untuk terapi kombinasi Sorafenib vs Placebo, <i>Drug related adverse events</i> kelas 3-4 81,4% vs 55,1% ($p=0,003$)
Seidensticker et al. (2023) ²⁵	Randomized controlled trial	88 pasien dengan umur 18 tahun – 85 tahun yang menderita hcc dan telah dilakukan ablasi local, 44 pasien mendapat Sorafenib, 44 pasien mendapat Placebo	Ablasi radiofrekuensi + Sorafenib vs ablasi radiofrekuensi, diameter rata-rata sumbu panjang dan sumbu pendek dari daerah koagulasi radiofrekuensi 46,3 mm ± 10,3 dan 33,0 mm ± 6,9 vs 32,9 mm ± 7,6 dan 25,6 mm ± 5,7 ($p<0,001$ untuk keduanya)
Fukuda et al. (2014) ²⁶	Randomized clinical trial	152 pasien HCC, 16 pasien mendapat ablasi radiofrekuensi, 136 pasien mendapat ablasi radiofrekuensi + Sorafenib	Grup A vs Grup B vs Grup C, area nekrosis yang diinduksi ablasi radiofrekuensi 57.29 ± 3.39 mm ² vs 69.49 ± 7.46 mm ² vs 80.98 ± 9.14 mm ² dengan $p<0,01$ untuk grup B dan $p<0,05$ untuk grup A
Tang et al. (2017) ²⁷	Clinical trial	21 tikus HCC, 7 tikus mendapat RFA (A), 7 tikus mendapat Sorafenib 40mg/kgBB + RFA (B), 7 tikus mendapat Sorafenib 80 mg/kgBB + RFA (C)	RFA + Sorafenib vs RFA, <i>recurrence rate</i> 56,7% vs 87,5% ($p<0,01$), median TTP 17 bulan vs 6,1 bulan ($p<0,05$)
Kan et al. (2015) ²⁸	Randomized clinical trial	62 pasien HCC, 30 pasien mendapat RFA + Sorafenib, 32 pasien mendapat RFA	Kombinasi terapi TACE dengan Sorafenib kurang efektif
Fadillah et al. (2022) ²⁹	Clinical trial	29 pasien HCC, 6 pasien mendapat TACE + Sorafenib	

Berdasarkan beberapa studi yang telah dicari, 8 penelitian menetapkan usia pasien ≥ 18 tahun sebagai kriteria inklusi, serta usia pasien pada 10 penelitian lainnya berkisar 27 - 84 tahun. *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status* bernilai 0-1 juga dimasukkan pada kriteria inklusi 6 jurnal dan nilai 0-2 pada 7 jurnal. 14 jurnal menetapkan adanya *extrahepatic metastasis* atau *secondary malignancy* pada penelitiannya sebagai kriteria eksklusi dan 6 jurnal juga menetapkan adanya gangguan jantung seperti infark miokard pada 6 bulan terakhir pada pasiennya sebagai kriteria eksklusi.

Berdasarkan beberapa studi ini, penggunaan terapi target *Sorafenib*, dalam menangani HCC, meningkatkan tingkat kelangsungan hidup terutama bila dikombinasikan dengan kemoterapi sistemik. Penelitian Hu *et al.* (2014) membuktikan peningkatan 2.1 bulan tingkat kelangsungan hidup pasien HCC stadium lanjut dengan terapi kombinasi (TACE + Sorafenib) dibandingkan monoterapi *transarterial chemoembolisation (TACE)*.¹⁰ Tingkat kelangsungan hidup yang signifikan juga didapat pada penelitian Yao *et al.* (2016) dengan perbedaan 10,2 bulan lebih lama ($p < 0,001$),¹⁶ dibandingkan monoterapi TACE penelitian retrospektif oleh Zhu *et al.* (2014) dengan selisih median 5 bulan pada terapi kombinasi.¹⁷ Hasil ini sejalan dengan penelitian Liu *et al.* (2014) yang menyebutkan peningkatan median tingkat kelangsungan hidup sebanyak 10,8 bulan pada terapi kombinasi.¹⁹ Terapi kombinasi juga terbukti meningkatkan *progression free survival (PFS)* secara signifikan seperti pada penelitian Kudo *et al.* (2019) yang mencapai selisih 11,7 bulan lebih tinggi dibandingkan monoterapi TACE.¹¹ Peningkatan PFS pada HCC dengan lesi lebih dari 10 cm juga dibuktikan oleh Aktas *et al.* (2017).¹² Menurut penelitian Lee *et al.* (2017), penggunaan terapi kombinasi dapat mencapai *disease control rate* 100%, berbeda dengan monoterapi TACE yang hanya mencapai 83,3%.¹⁵ Perbedaan median waktu menuju progresivitas yang signifikan juga dilaporkan pada penelitian Meyer *et al.* (2017) yaitu 6 hari lebih lama dibandingkan monoterapi TACE,¹³ serta penelitian Wu *et al.* (2017) juga mengatakan waktu menuju progresivitas pada terapi kombinasi lebih tinggi 5,9 bulan ($p < 0,001$).¹⁸ Penelitian Zhang *et al.* (2015)

menjelaskan bahwa monoterapi Sorafenib tidak lebih efektif dibandingkan terapi kombinasi.²⁴ Hal ini sesuai dengan penelitian Lee *et al.* (2020) yang membuktikan terapi kombinasi memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi 6 bulan dibandingkan monoterapi *Sorafenib* ($p = 0,024$).²¹

TACE dapat menyebabkan efek hipoksia pada sel tumor yang memicu pelepasan mediator neovaskularisasi tumor secara cepat seperti *vascular endothelial growth factor (VEGF)*. Hal ini sesuai dengan penelitian Hoffman *et al.* (2017) yang menunjukkan peningkatan VEGF serum level secara progresif dan mencapai tingkat tertingginya pada hari ke-14.¹⁴ Peningkatan VEGF yang tinggi setelah TACE juga dapat menjadi faktor prognostik independen dan negatif untuk PFS serta tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan. *Sorafenib* memiliki potensi untuk menghambat proliferasi serta mencegah neoangiogenesis tumor dengan memblokir reseptor VEGF. Inilah alasan yang dapat menjelaskan penyebab prognosis terapi kombinasi lebih baik dibandingkan monoterapi TACE.^{12,13,15}

Fadillah *et al.* (2022) melakukan penelitian pada pasien HCC dengan terapi kombinasi TACE dan Sorafenib di RSUD Ulin Banjarmasin, namun hasilnya kurang efektif.²⁹ Hal ini mungkin disebabkan oleh riwayat sirosis yang dimiliki oleh pasiennya dan umur pasien yang sudah tua. Faktor-faktor ini juga mungkin dapat menjadi alasan uji-uji klinis lainnya, seperti pada penelitian Meyer *et al.* (2017) yang menggunakan terapi kombinasi, PFS dan tingkat kelangsungan hidup memberikan hasil tidak signifikan dan kadang hasilnya tidak konsisten.¹³

Menurut Yoon *et al.* (2018), penggabungan terapi TACE dengan radioterapi pada pasien HCC dengan invasi vaskular makroskopik dinilai lebih efektif dibandingkan monoterapi *Sorafenib*.²² Penelitian tersebut menjelaskan monoterapi *Sorafenib* memiliki PFS, waktu menuju progresivitas, serta tingkat kelangsungan yang lebih rendah secara signifikan. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Cho *et al.* (2014) yang menjelaskan terapi gabungan TACE dengan radioterapi memiliki tingkat kelangsungan hidup 10,8 bulan lebih tinggi dibandingkan monoterapi *Sorafenib*.²³

Terapi kombinasi lainnya juga diteliti oleh Fukuda *et al.* (2014) yaitu menggabungkan ablasi radiofrekuensi dengan *Sorafenib* yang dibandingkan dengan monoterapi ablasi radiofrekuensi.²⁴ Penelitian tersebut diameter daerah koagulasi terapi kombinasi ablasi radiofrekuensi dengan *Sorafenib* lebih besar dibandingkan monoterapi ablasi radiofrekuensi ($p < 0,001$). Penelitian yang serupa dilakukan oleh Tang *et al.* (2017) pada model tikus HCC.²⁷ Terapi kombinasi pada tikus memberikan hasil area nekrosis setelah diinduksi ablasi radiofrekuensi lebih besar dibandingkan dengan tikus yang hanya mendapat monoterapi ablasi radiofrekuensi. Kan *et al.* (2015) juga menjelaskan tingkat rekuren dari terapi kombinasi 30,8% lebih rendah dibandingkan monoterapi ablasi radiofrekuensi ($p < 0,01$) dan median waktu menuju progresivitas 11,9 bulan lebih lama untuk terapi kombinasi.²⁸ Luasnya daerah koagulasi diakibatkan oleh kemampuan *Sorafenib* dalam menurunkan aliran darah pada area tumor maupun non-tumor. Tidak hanya itu, efek samping yang ditimbulkan oleh monoterapi ablasi radiofrekuensi juga dapat dikurangi dengan kombinasi *Sorafenib*.^{26,27}

Terapi target *Sorafenib* memiliki beberapa kekurangan, terutama pada penelitian-penelitian yang membandingkan terapi kombinasi TACE + *Sorafenib* dengan monoterapi TACE. Terapi kombinasi tersebut dilaporkan memiliki hasil toksisitas atau efek samping kelas 3 dan kelas 4 yang lebih banyak dibandingkan monoterapi TACE. Efek samping tersebut meliputi *hand-foot skin reaction*, hipertensi, trombositopenia, neutropenia, serta peningkatan lipase dan amilase.^{10-13,20,25}

Simpulan

Penggunaan terapi target *Sorafenib* pada pasien HCC memberikan hasil yang memuaskan terutama bila digabung dengan terapi lainnya seperti TACE dan ablasi radiofrekuensi. Peningkatan tingkat kelangsungan hidup, PFS, waktu menuju progresivitas, serta *disease control rate* menjadi bukti konkret bahwa terapi kombinasi lebih baik dibandingkan monoterapi. Peningkatan level VEGF yang tinggi setelah dilakukan TACE dapat ditekan dengan pemberian atau penggabungan sorafenib dalam terapinya. *Sorafenib* juga mampu meningkatkan

luasnya daerah ablasi dengan menekan aliran darah pada daerah tumor serta non-tumor. Namun penggabungan terapi target *Sorafenib* dapat menimbulkan efek samping seperti *hand-foot skin reaction*, hipertensi, trombositopenia, serta peningkatan lipase dan amilase pada tubuh pasien.

Daftar Pustaka

1. Global Cancer Observatory. 2020. Cancer today. International Agency for Research on Cancer; 2020.
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. Runggay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, *et al.* Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77(6):1598-606.
4. Kementerian Kesehatan. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun; 2018.
5. Longo, Dan L, Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-1462.
6. Hartk J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin. Diagn Pathol.* 2017;34(2):153-159.
7. Ebeling BC, Heindryckx F, Lennernäs H. Limitations and possibilities of transarterial chemotherapeutic treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 2;22(23):13051.
8. Marcacuzco Quinto A, Nutu O-A, San Román Manso R, Justo Alonso I, Calvo Pulido J, Manrique Muncio A, *et al.* Complications of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of liver tumors. *Cirugía Española (English Edition).* 2018;96(9):560-7.
9. Niu M, Yi M, Li N, Wu K, Wu K. Advances of targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11.
10. Hu H, Duan Z, Long X, Hertzanu Y, Shi H, Liu S, *et al.* Sorafenib combined with

- transarterial chemoembolization versus transarterial chemoembolization alone for advanced-stage hepatocellular carcinoma: A propensity score matching study. *PLoS ONE*. 2014;9(5).
11. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, *et al.* Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: Tactics trial. *Gut*. 2019;69(8):1492–501.
 12. Aktas G, Kus T, Emin Kalender M, *et al.* Sorafenib with TACE improves the survival of hepatocellular carcinoma patients with more than 10 cm tumor: a single-center retrospective study. *J BUON*. 2017;22(1):150–156.
 13. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturgess R, *et al.* Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): A randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(8):565–75.
 14. Hoffmann K, Ganten T, Gotthardt D, Radeleff B, Settmacher U, Kollmar O, *et al.* Impact of neo-adjuvant sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients - a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer*. 2015;15(1).
 15. Lee T-Y, Lin C-C, Chen C-Y, Wang T-E, Lo G-H, Chang C-S, *et al.* Combination of transcatheter arterial chemoembolization and interrupted dosing sorafenib improves patient survival in early–intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2017;96(37).
 16. Yao X, Yan D, Zeng H, Liu D, Li H. Concurrent sorafenib therapy extends the interval to subsequent TACE for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Surg. Oncol*. 2016 Mar 14;113(6):672–7. doi:10.1002/jso.24215
 17. Zhu K, Chen J, Lai L, Meng X, Zhou B, Huang W, *et al.* Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: Treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib—a retrospective controlled study. *Radiology*. 2014;272(1):284–93.
 18. Wu J, Li A, Yang J, Lu Y, Li J. Efficacy and safety of TACE in combination with sorafenib for the treatment of TACE-refractory advanced hepatocellular carcinoma in Chinese patients: A retrospective study. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:2761–8.
 19. Liu S, Han Y, Zhang Z, Wu F. Effectiveness of C-TACE combined with sorafenib versus C-TACE monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: A retrospective study. *Clinical Medicine Insights: Oncology*. 2023;17:117955492211466.
 20. Park J-W, Kim YJ, Kim DY, Bae S-H, Paik SW, Lee Y-J, *et al.* Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III stah trial. *J Hepatol*. 2019;70(4):684–91.
 21. Lee WC, Hung HC, Lee JC, *et al.* Treatment strategy of adding transcatheter arterial chemoembolization to sorafenib for advanced stage hepatocellular carcinoma. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021;4(1):e1294.
 22. Yoon SM, Ryoo B-Y, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, *et al.* Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion. *JAMA Oncology*. 2018;4(5):661.
 23. Cho J, Paik Y, Park HC, Yu JI, Sohn W, Gwak G, *et al.* The feasibility of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2014;34(5):795–801.
 24. Zhang Y, Fan W, Wang Y, Lu L, Fu S, Yang J, *et al.* Sorafenib with and without transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombosis: A retrospective analysis. *The Oncologist*. 2015;20(12):1417–24.
 25. Seidensticker M, Öcal O, Schütte K, Malfertheiner P, Berg T, Loewe C, *et al.* Impact of adjuvant sorafenib treatment after local ablation for HCC in the Phase II

- soramic trial. *JHEP Reports*. 2023;5(5):100699.
26. Fukuda H, Numata K, Moriya S, Shimoyama Y, Ishii T, Nozaki A, *et al.* Hepatocellular carcinoma: Concomitant sorafenib promotes necrosis after radiofrequency ablation—propensity score matching analysis. *Radiology*. 2014;272(2):598–604.
 27. Tang Z, Kang M, Zhang B, Chen J, Fang H, Ye Q, *et al.* Advantage of sorafenib combined with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma. *Tumori J*. 2016;103(3):286–91.
 28. Kan X, Jing Y, Wan QY, *et al.* Sorafenib combined with percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of medium-sized hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(2):247-255.
 29. Tanaka T, Takata K, Miyayama T, *et al.* Long-term outcome and eligibility of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma over 3.0 cm in diameter. *Sci Rep*. 2023;13(1):16286.