

Laporan Kasus: *Transarterial Chemoembolization (Tace)* sebagai Terapi Pilihan pada Karsinoma Hepatoselular

Sherly Eva Wijayaningrum^{1*}, Firman P. Sitanggang¹, Putu Patriawan¹

Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana – RSUP Sanglah,
Denpasar-Bali¹

*e-mail: sherlyeva@yahoo.com

Abstrak

Karsinoma hepatoselular (KSH) merupakan tumor primer hepar yang paling sering, dan masih menduduki 10 besar penyakit kanker terbanyak di Indonesia. KSH lebih sering terjadi pada laki-laki dan 90% kasus KSH berkembang pada latar belakang penyakit kronik hepar, dan biasanya berkorelasi dengan infeksi virus Hepatitis B (VHB) dan C (VHC). Terdapat berbagai pilihan terapi yang dapat diberikan pada pasien KSH, namun pada pasien KSH stadium intermediate dan lanjut, terapi yang diberikan adalah terapi paliatif seperti *transarterial chemoembolization* (TACE) and sistemik kemoterapi. Seorang laki-laki usia 51 tahun dengan diagnosis KSH yang ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, radiologis, dan laboratorium, dirujuk ke departemen Radiologi Intervensi untuk dilakukan TACE. Pada evaluasi menyeluruh disimpulkan pasien sesuai dengan klasifikasi *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) B. Pada pasien didapatkan adanya riwayat hepatitis B, ascites, albumin yang rendah, AFP yang sangat tinggi, dari CT Scan abdomen dengan kontras 3 fase, tampak ukuran massa yang cukup besar pada lobus kanan hepar, tidak tampak thrombus vena porta. TACE dilakukan dengan campuran doxorubicin 50 mg dan lipiodol, serta diberikan *gel foam* sebagai embolan. Evaluasi CT Scan pada minggu ke-8 pasca TACE tampak area nekrosis yang meluas tanpa perubahan ukuran massa. Perluasan area nekrosis merupakan salah satu patokan stadium KSH pada pasien ini, sesuai dengan kriteria respon parsial. TACE merupakan terapi paliatif pilihan sesuai dengan rekomendasi BCLC B. Evaluasi kinerja TACE lebih optimal dengan menilai ukuran area nekrosis dibandingkan ukuran masa.

Kata Kunci: TACE, karsinoma hepatoselular (KSH), BCLC, radiologi intervensi, CT Scan

A Case Report: Transarterial Chemoembolization (Tace) as the Treatment of Choice for Hepatocellular Carcinoma

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary tumor of the liver and occupies the top 10 most cancers in Indonesia. Men are likely to develop HCC, and 90% cases of HCC develop in the background of chronic liver disease, which associates with hepatitis B and C virus infection. There are numerous treatment options for HCC, however in intermediate-advanced stage, palliative treatment such as transarterial chemoembolization (TACE) and systemic chemotherapy are the management of choice. A 51 years old male with HCC based on history, physical examination, radiology and laboratory result was referred to interventional radiology department for TACE consideration. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B was concluded in this patient after thorough evaluation. There was history of hepatitis B infection, ascites, low albumin level, high AFP, and from Abdominal CT Scan with contrast showed large lobulated

mass on the right lobe, without evidence of portal vein thrombosis. TACE was eligible and done using mixed of doxorubicin 50 mg and lipiodol, and embolization using gel foam. After 8 weeks CT evaluation was done and showed increase area of tumor necrosis, while tumor size was stable. Necrosis area expansion is the standard used for evaluating this patient which fell into partial response criteria. TACE is a palliative therapy of choice in accordance with BCLC B recommendation. Evaluation of TACE performance is more optimal by assessing the size of necrosis area compared to mass measurement.

Keywords: TACE, hepatocellular carcinoma (HCC), BCLC, interventional radiology, CT Scan

PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoselular (KSH) merupakan tumor primer hepar yang paling sering berkontribusi sebesar 80% dari seluruh tipe kanker hati, serta menduduki peringkat ke-6 kanker tersering di dunia (Zhu *et al*, 2016) dan termasuk dalam 10 besar penyakit kanker terbanyak di Indonesia.

KSH lebih sering terjadi pada laki-laki, dan pada Asia-pasific termasuk Negara Indonesia, KSH 4x lipat lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan (Zhu *et al*, 2016). Sekitar 70-90% pasien dengan KSH memiliki riwayat penyakit kronis hepar dengan factor risiko mayor seperti virus Hepatitis B (VHB) dan C (VHC), penyakit hepar akibat alcohol dan steatohepatitis non-alkohol. Faktor risiko lainnya juga dapat berkontribusi pada kejadian KSH seperti, makanan yang terkontaminasi aflatoksin, diabetes mellitus, obesitas, penyakit metabolic atau keturunan seperti hemokromatosis. (Zhang *et al*, 2005)

Sebesar 50-80% VHB bertanggung jawab terhadap kejadian KSH. Hubungan

infeksi kronik VHB dan KSH diketahui oleh karena adanya hepatitis B e-antigen (HBeAg), level serum alanin, ↓amino-transferase, dan sirosis hepar. Prediktor terjadinya KSH pada pasien dengan infeksi VHB adalah dengan level VHB DNA, dikatakan risiko KSH terjadi apabila terdapat level HBV DNA >2,000 IU/mL setara dengan 10,000 kopi/mL (Chen *et al*, 2009; Zhu *et al*, 2016)

Infeksi VHC menyebabkan inflamasi kronik, proliferasi, dan sirosis hati. Sirosis hati akibat VHC dapat meningkatkan risiko KSH, risikonya bervariasi bergantung dengan derajat fibrosis hati akibat infeksi VHC (Chen *et al*, 2009).

Makanan yang mengandung aflatoksin B1 dapat ditemukan pada makanan tradisional seperti biji-bijian, jagung, singkong, kacang tanah, dan kacang kedelai yang difermentasi. Aflatoksin B1 dapat menyebabkan mutasi DNA, terutama gen p53 yang merupakan gen penekan tumor, sehingga menurunkan gen p53 sebesar 30-60%, dan

meningkatkan terjadinya KSH. (Zhang *et al*, 2005)

Konsumsi alkohol yang berkepanjangan juga merupakan risiko KSH. Konsumsi sebesar 50-70 g/hari dapat meningkatkan terjadinya sirosis yang merupakan faktor risiko terjadinya KSH. Penyakit metabolic seperti diabetes mellitus juga merupakan faktor risiko penting terjadinya penyakit liver kronis dan KSH, yang mungkin difasilitasi oleh terbentuknya perlemakan hati dan steatohaptitis non-alkoholik. (Cartier and Aube, 2014; Duseja, 2014)

Diagnosis KSH dapat ditegakan melalui anamnesis terdapatnya faktor risiko mayor KSH seperti yang telah dipaparkan diatas. Selain itu pemeriksaan serum marker alfa-fetoprotein (AFP) dengan pemeriksaan ultrasonografi (USG) dan/atau CT Scan dapat membantu mengkonfirmasi diagnosis.(Cartier and Aubé, 2014) Serum AFP lebih dari 400-550 ng/mL merupakan nilai diagnostik KSH.(Colombo, 2001) Pada KSH biasanya pasien bahkan memiliki serum AFP yang sangat tinggi (> 100000 ng/ml), dan sekitar 30% dapat memiliki serum AFP yang normal atau rendah. (Cartier and Aube, 2014)

USG dapat membantu pemeriksaan KSH terutama dalam mengevaluasi vaskularisasi tumor serta vena porta. Ada

atau tidaknya thrombus vena porta, ada atau tidaknya fistula pada vascular di hati, serta membedakan invasi tumor atau thrombus pada vena porta menggunakan USG Doppler merupakan penentu terapi pada pasien KSH. CT Scan abdomen dengan kontras 3 fase telah rutin dilakukan sebagai pencitraan diagnostic tumor di hati. KSH yang mendapatkan vaskularisasi dari arteri hepatica akan menunjukkan penyengatan pada fase arteri 2-40 detik setelah kontras diinjeksikan, dan pada fase vena penyengatan langsung berkurang, dan semakin berkurang pada fase *delay*, fenomena ini disebut juga *rapid wash in* dan *wash out* yang merupakan karakteristik KSH.(Cartier and Aube, 2014) Selain karakteristik penyengatannya, gambaran KSH biasanya heterogen, memiliki garis fibrosa intratumoral (*mosaic sign*), nekrosis, metamorphosis lemak, atau kalsifikasi. Nodul satelit didekat tumor primer juga dapat ditemukan. MRI juga memberikan gambaran *rapid wash in* dan *wash out*, dengan *restricted diffusion* pada *diffusion weighted imaging (DWI)*. (Cartier and Aubé, 2014); (Chanyaputhipong *et al*, 2011) MRI dapat mendeteksi lebih lanjut terutama penggunaan kontras yang spesifik hepatosit seperti *gadoxetate acid* dan *gadobenate dimeglumin* meningkatkan spesifitas dan sensitivitas deteksi kelainan

hati pada MRI. (Chanyaputhipong *et al*, 2011)

BCLC merupakan klasifikasi KSH yang digunakan untuk menentukan terapi pada setiap stadium. Selain itu yang termasuk pada klasifikasi system BCLC adalah perkiraan prognosis, ekstensi tumor, fungsi hati menggunakan Child-Pugh (table 1) dan status fisik sesuai dengan *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Terdapat 5 kategori pada BCLC yakni 0, A, B, C, dan D, dimana BCLC 0 adalah stadium sangat awal, dengan child pugh A, ukuran tumor < 2 cm, asimtomatis dan tidak ada invasi vascular atau nodul satelit. BCLC A adalah staium awal, termasuk child pugh A/B pada pasien dengan tumor soliter tanpa batasan ukuran atau 2-3 tumor dengan ukuran < 3 cm. BCLC B merupakan stadium intermediate, pada pasien dengan Child – pugh A/B, tumor multiple tanpa

invasi vascular atau metastase ekstrahepar. Pasien dengan Child-pugh A/ B, dengan invasi tumor ke vascular atau metastase ekstrahepatik dengan statis fisik 1-2 termasuk pada BCLC C, sedangkan stadium terminal BCLC D merupakan pasien dengan Child-Pugh C dengan status fisik > 2. (Duseja, 2014; Kinoshita *et al*, 2015)

Pada stadium BCLC 0 dan A, terapi kuratif seperti operasi reseksi, transplant hati, dan ablasi dapat dipertimbangkan. Sedangkan untuk pasien dengan BCLC B, terapi paliatif dengan TACE direkomendasikan. Kemoterapi dengan sorafenib dapat diberikan sebagai terapi paliatif untuk BCLC C, sedangkan terapi suportif masih dapat diberikan pada pasien stadium terminal (BCLC D) dengan harapan hidup lebih dari 3 bulan. (Duseja, 2014; Kinoshita *et al*, 2015)

Tabel 1. Skor Child-Pugh(Duseja, 2014; Kinoshita *et al*, 2015)

Faktor	1 poin	2 poin	3 poin
Total bilirubin mg/dl	<2	2-3	>3
Serum albumin g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT INR	< 1.7	1.71-2.30	> 2.30
Ascites	Negatif	Ringan	Sedang-berat
Ensefalopati hepatikum	Negatif	Derajat I-II	Derajat III-IV
Total poin	A 5-6	B 7-9	C 10-15

LAPORAN KASUS

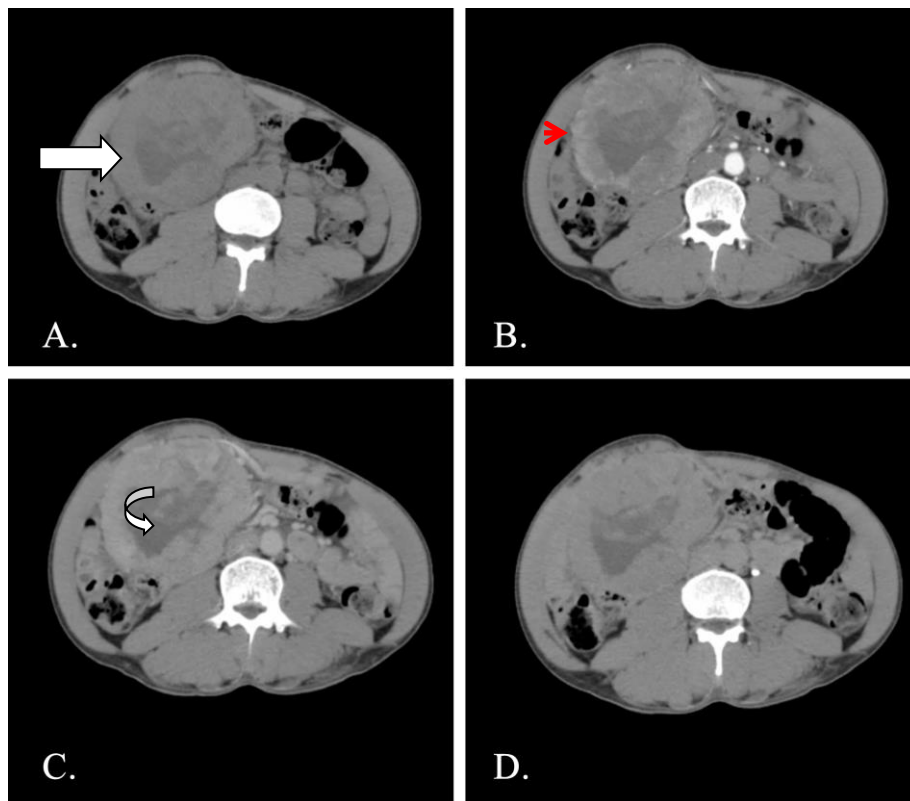
Seorang laki-laki usia 51 tahun datang ke rumah sakit dengan keluhan kuning, nyeri perut kanan atas, disertai berat badan yang menurun. Pasien dengan riwayat penyakit Hepatitis B kronis positif.

Berdasarkan pemeriksaan fisik, radiologis, dan laboratorium, pasien didiagnosa dengan KSH dan dirujuk ke departemen Radiologi Intervensi untuk dilakukan TACE.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sadar penuh, aktif, dapat

menjalankan aktivitas sehari-hari tanpa restriksi, kurus serta ikterik. Pemeriksaan laboratorium didapatkan total bilirubin 1.90 mg/dL, albumin 3.50 g/dL, serum kreatinin 2 mg/dL, rasio PPT INR 1.03, SGOT 113.2 u/l, SGPT 41.5 U/L, dan kadar alpha fetoprotein (AFP) 450ml/IU. Pada pemeriksaan CT Scan tampak massa batas tegas tepi lobulated pada lobus kanan hepar dengan ukuran terbesar 12.7 x 10.5 x

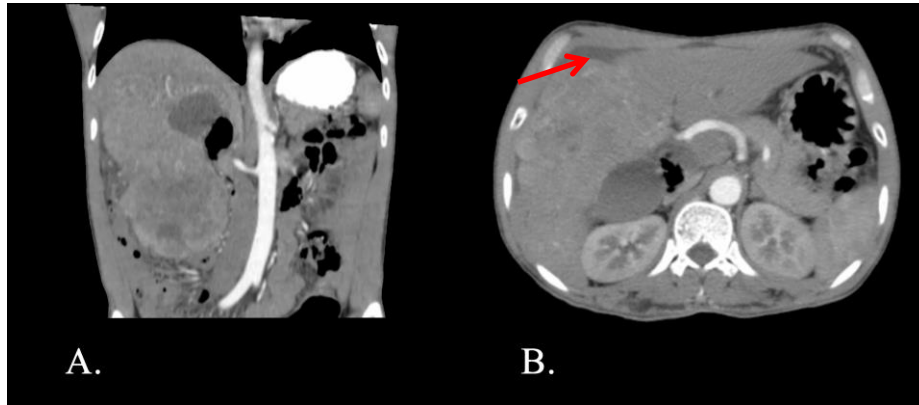
15.2 cm yang tampak hipervaskularisasi pada fase arteri pada bagian solidnya dan densitas yang menurun pada fase vena dan *delay*, disertai komponen nekrotik pada sentral massa yang tidak menyengat. Massa mendesak vena porta, tak tampak gambaran thrombus pada vena porta. Tampak pula gambaran cairan pada perihepatal minimal. (Gambar 1-2)



Gambar 1. CT Scan Abdomen 3 fase pada KSH. Massa batas tegas tepi lobulated (panah putih), yang tampak isodense dengan komponen nekrotik sentral (panah lengkung) pada CT Scan sebelum kontras (A), yang tampak hipervaskularisasi dan penyengatan bagian solidnya pada fase arteri (panah merah) (B), dengan penurunan densitas pada fase vena (C) dan semakin menurun pada fase delay (D), mengesankan *rapidwash in* dan *wash out*.

Dari seluruh pemeriksaan yang telah dilakukan disimpulkan pasien sesuai dengan BCLC B, dengan status fisik derajat

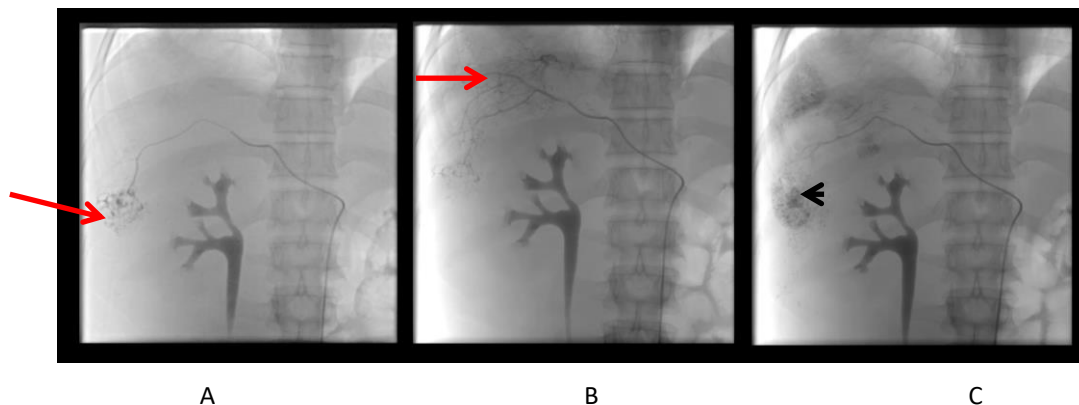
0, child-pugh A, tumor multinoduler dengan ukuran yang cukup besar tanpa tervisualisasinya thrombus vena porta.



Gambar 2. A) Potongan koronal menunjukkan multinodular massa yang meluas pada segmen VI-VII lobus kanan hepar, serta desakan massa pada struktur disekitarnya. B) Tampak densitas cairan perihepatal minimal (panah merah).

TACE dilakukan melalui arteri hepatica kanan segmen VI-VII, diinjeksikan femoralis, pada angiografi tampak hipervaskularisasi tumor dengan gambaran *blushing* yang berasal dari cabang arteri

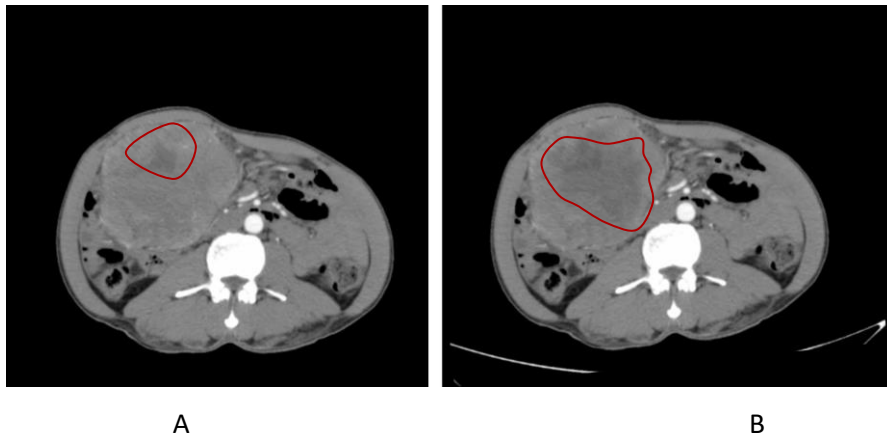
hepatica kanan segmen VI-VII, diinjeksikan larutan campuran doxorubicin 50 mg dan lipiodol 5cc kemudian diberikan embolan gel foam pada pangkal arteri. (Gambar 3)



Gambar 3. A) Tampak hipervaskularisasi/tumor blush pada segmen VI lobus kanan (panah merah) dan B) segmen V lobus kanan hepar (panah merah). C) Tampak gambaran larutan kemoterapi dengan lipiodol yang telah diinjeksikan (panah hitam).

Evaluasi CT Scan abdomen 8 minggu setelah tindakan tidak menunjukkan perubahan ukuran yang signifikan namun tampak perluasan area nekrosis, disertai penurunan kadar AFP menjadi 300 ml/IU, total bilirubin 1.2 mg/dL, albumin 3.10 g/dL.

Melihat respon TACE yang baik pada tumor, maka tindakan TACE dipertimbangkan untuk dilakukan kembali pada pasien agar mendapatkan hasil yang lebih maksimal.



Gambar 4. CT Scan Abdomen sebelum TACE (A) dan pada minggu ke-8 sesudah TACE (B), tampak meluasnya area nekrotik lebih dari 50% area nekrotik sebelum TACE (lingkar merah), serta menurunnya hipervaskularisasi pada komponen solid tumor, yang tampak pada gambar sebelum TACE (panah hitam) dan mengabur pada setelah TACE.

DISKUSI

KSH merupakan kanker tersering ke-6 yang didiagnosis dan kanker ke-3 penyebab kematian di seluruh dunia. (Zhu *et al*, 2016) Terapi KSH lokoregional seperti TACE, merupakan terapi kombinasi injeksi kemoterapi selektif dengan embolisasi, telah dianjurkan untuk pasien dengan ukuran tumor yang besar atau multifocal atau tumor yang tidak dapat direseksi, oleh karena dapat memperpanjang harapan hidup dan prognosis pasien KSH stadium intermediate-lanjut. (Sun *et al*, 2017)

Melalui klasifikasi BCLC, pasien tergolong BCLC B yang memang disarankan menjalani terapi paliatif yakni TACE. Pada evaluasi CT Scan dan pemeriksaan fisik, tidak tampak tanda-tanda thrombus vena porta yang merupakan kontraindikasi TACE, walaupun beberapa penelitian telah membuka batasan tersebut agar tetap

dapat dilakukan TACE, namun hasilnya masih dalam penelitian. Hasil pemeriksaan laboratorium pasien masih masuk dalam kriteria indikasi TACE, tidak ditemukan peningkatan bilirubin total > 3 mg/dL, lactate dehidrogenasi > 425 U/l, aspartate aminotransferase lebih dari 5x batas atas normal. (Liapi and Geschwind, 2011) Kontraindikasi absolut juga tidak ditemukan pada pasien seperti gangguan perdarahan, leukopenia, insufisiensi kardiak dan ensefalopati hepatikum. (Lencioni *et al*, 1993; Piscaglia and Ogasawara, 2018) Pasien memiliki kadar serum kreatinin yang cukup tinggi, oleh karena itu pemilihan obat kemoterapi harus dievaluasi serta penggunaan kontras harus diwaspadai.

Konvensional TACE dilakukan menggunakan injeksi agen kemoterapi dengan lipiodol serta agen embolan pada

arteri yang suplai tumor tersebut. Obat kemoterapi yang biasanya diberikan adalah kombinasi doxorubicin 50 mg dan cisplatin 100 mg yang didilusi pada kontas *water soluble*, namun penggunaan cisplatin tidak disarankan pada pasien dengan serum kreatinin yang meningkat seperti pada pasien ini, oleh karena dapat mengakibatkan nefrotoksisitas. (Miller *et al*, 2010; Liapi and Geschwind, 2011)

Saat ini terdapat obat kemoterapi *tace drug eluting beads* (DEB) TACE dimana obat kemoterapi tersebut dicampur dengan manik-manik yang dapat larut, sehingga dapat memfasilitas pemberian kemoterapi sekaligus dengan embolisasi dengan pelepasan obat sedikit demi sedikit (terkontrol) yang kontinyu (Forner *et al*, 2009). Pada beberapa studi mengemukakan penggunaan DEB TACE dapat membantu menurunkan progresifitas tumor, menurunkan ukuran tumor, sehingga pasien dapat masuk dalam kriteria untuk dilakukan terapi definitif lainnya seperti transplantasi (Forner *et al*, 2009). Sayangnya penggunaan DEB TACE sangat terbatas di Indonesia, serta harga yang mahal.

Evaluasi respon terapi berdasarkan ukuran seperti pada kriteria *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) merupakan indikator yang kurang optimal dalam memprediksi hasil terapi pasien

dengan TACE (Vincenzi *et al*, 2015). Forner *et al* mengemukakan bahwa RECIST melewati semua respon komplrit dan menurunkan ekspektasi sejauh mana respon parsial tumor dengan adanya nekrosis jaringan (Forner *et al*, 2009; Najmi Varzaneh *et al*, 2018). Kemanjuran antikanker pada TACE dinilai lebih baik menggunakan viabilitas daripada penilaian ukuran tumor, sehingga *European Association for the Study of Liver* (EASL) dan *modifiedRECIST* (mRECIST), menggunakan penilaian respon secara kuantifikasi area viabilitas tumor melalui pemeriksaan radiografi dengan kontras (Vincenzi *et al*, 2015; Sato *et al*, 2013)

Akumulasi retensi lipiodol merupakan biomarker tumor nekrosis, sedangkan tumor yang menyengat menggambarkan tumor yang masih *viabile*. Evaluasi pasca TACE dilakukan pada paling tidak 7 minggu setelah prosedur untuk meluruhkan larutan yang diinjeksikan, apabila CT Scan dilakukan sebelum larutan tersebut menghilang maka akan tampak banyak artifak yang muncul pada gambar CT Scan akibat retensi lipiodol. Oleh karena itu pada pasien dilakukan evaluasi pasca TACE pada minggu ke 8 (1,5 bulan pasca TACE) (Najmi Varzaneh *et al*, 2018). Sesuai dengan studi sebelumnya yang menunjukkan hasil respon terapi dimana pasien ini tidak memiliki perbedaan ukuran

tumor, namun memiliki perluasan area nekrosis pada tumor yang diinjeksi dengan agen kemoterapi dan lipiodol. Penggunaan embolan seperti *gel foam*, merupakan agen embolan yang temporer untuk menahan obat kemoterapi tersebut agar dapat bekerja maksimal serta mengoklusi aliran darah tanpa menyebabkan oklusi total.

Kriteria mRECIST untuk respon komplit adalah tidak tampak penyengatan arteri intratumoral pada seluruh target lesi, respon parsial dinilai apabila terdapat penurunan lebih dari 30% diameter total dari target lesi yang *viable* (penyengatan pada fase arteri). Sedangkan pada kriteria EASL, respon komplit adalah tidak tampaknya lesi yang *viable* (penyengatan pada fase arteri), sedangkan respon parsial adalah penurunan sebesar 50% total diameter target lesi yang *viable*. (Vincenzi *et al*, 2015) Pada kasus diatas respon terapi adalah respon parsial oleh karena adanya pengurangan diameter total lesi yang *viable*.

KESIMPULAN

TACE merupakan terapi locoregional pilihan dalam menangani KSH stadium intermediate hingga lanjut. Saat ini, bahkan banyak studi yang telah meneliti penggunaan terapi TACE pada stadium awal bahkan stadium paling akhir pada

pasien KSH, dimana TACE memberikan hasil yang lebih baik pada pasien-pasien KSH. Evaluasi TACE menggunakan perluasan area nekrosis merupakan indikator yang optimal sesuai dengan kriteria yang telah dimodifikasi yakni mRECIST dan EASL.

DAFTAR PUSTAKA

- Cartier V and Aube C, 2014. Diagnosis of hepatocellular carcinoma, *Diagnostic and Interventional Imaging*. 95(7-8): 709-719.
- Chanyaputhipong J, Low SCA, and Chow PKH, 2011. Gadoxetate Acid-Enhanced MR Imaging for HCC: A Review for Clinicians. *International Journal of Hepatology*. 2011: 1-13.
- Chen CJ, Yang HI, and Iloeje UH, 2009. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 49(55).
- Colombo M, 2001. Screening for cancer in viral hepatitis. *Clinics in Liver Disease*. 5(1): 109-122.
- Duseja A, 2014. Staging of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 4: S74-S79.
- Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ *et al*, 2009. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in

- hepatocellular carcinoma: Are response evaluation criteria in solid tumors reliable?. *Cancer*. 115(3): 616–623.
- Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H, 2015. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World Journal of Hepatology*. 7(3): 406–424.
- Lencioni R, Petruzzi P and Crocetti L, 1993. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma With Doxorubicin-Ethiodol'. *Investigative Radiology*. 28(12): 1185.
- Liapi E and Geschwind JFH, 2011. Transcatheter Arterial chemoembolization for liver cancer: Is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization?'. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 34(1): 37–49.
- Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, and Reeves WB, 2010. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2(11): 2490–2518.
- Najmi Varzaneh F, Pandey A, Aliyari Ghasabeh M, Shao N, Khoshpouri P *et al*, 2018. Prediction of post-TACE necrosis of hepatocellular carcinoma using volumetric enhancement on MRI and volumetric oil deposition on CT, with pathological correlation. *European Radiology*. 28(7): 3032–3040.
- Piscaglia F and Ogasawara S, 2018. Patient Selection for Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: Importance of Benefit/Risk Assessment'. *Liver Cancer*. 7(1): 104–119.
- Sato Y, Watanabe H, Sone M, Onaya H, Sakamoto N *et al*, 2013. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602'. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 118(1): 16–22.
- Sun HL, Ni JY, Jiang XY, Chen D, Chen YT, and Xu LF, 2017. The effect of lipiodol deposition in HCC after TACE on the necrosis range of PMCT. *OncoTargets and Therapy*. 10: 3835–3842.
- Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, D'Onofrio L, Spoto C *et al*, 2015. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with

- loco-regional therapies: A literature-based meta-analysis. *PLoS ONE*. 10(7): 1–12.
- Zhang YJ, Chen Y, Ahsan H, Lunn RM, Chen SY *et al*, 2005. Silencing of glutathione S-transferase P1 by promoter hypermethylation and its relationship to environmental chemical carcinogens in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*. 221(2): 135–143.
- Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF, 2016. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region. *Gut and Liver*. 10(3): 332–339.