

**POLA PENGGUNAAN MORFIN SEBAGAI TERAPI  
PALIATIF NYERI PADA PASIEN KARSINOMA  
HEPATOSELULER DI RUMAH SAKIT UMUM  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1  
JANUARI 2019- 1 JANUARI 2020**

**Skripsi**

diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran (S.Ked)



Oleh:  
**Abdullah Farooqi**  
**04011381722173**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2020**

## HALAMAN PENGESAHAN

**POLA PENGGUNAAN MORFIN SEBAGAI TERAPI  
PALIATIF NYERI PADA PASIEN KARSINOMA  
HEPATOSELULER DI RUMAH SAKIT UMUM  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1  
JANUARI 2019- 1 JANUARI 2020**


Oleh:  
**Abdullah Farooqi**  
04011381722173

## SKRIPSI

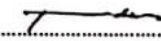
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran  
Palembang, 25 Januari 2021

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I  
dr. Nita Parisa, M.Bmd  
NIP. 198812132014042001

  
.....

Pembimbing II  
dr. Theodorus, M.Med.Sc  
NIP. 196009151989031005

  
.....

Penguji I  
dr. Muhamad Ayus Astoni, Sp.PD-KGEH  
NIP.

  
.....

Penguji II  
dr. Evi Lusiana, M.Biomed  
NIP. 198607112015042004

  
.....


Mengetahui,

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

  
dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



  
Dr. dr. Radiyah Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes  
NIP. 197207172008012007


**LEMBAR PERNYATAAN**

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau~~ doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 25 Januari 2021  
Yang membuat pernyataan




( Abdulllah Farooqi )


Mengetahui,

Pembimbing I

Pembimbing II



**dr. Nita Parisa, M.Bmd**  
NIP. 198812132014042001



**dr. Theodorus, M.MedSc**  
NIP. 19600915198903011005

## **HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

---

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Abdullah Farooqi  
NIM : 04011381722173  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

### **POLA PENGGUNAAN MORFIN SEBAGAI TERAPI PALIATIF NYERI PADA PASIEN KARSINOMA HEPATOSELULER DI RUMAH SAKIT UMUM MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI 2019- 1 JANUARI 2020**

Beserta perangkatnya yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, 25 Januari 2021  
Yang membuat menyatakan,



Abdullah Farooqi  
NIM.04011381722173

## ABSTRAK

### **POLA PENGGUNAAN MORFIN SEBAGAI TERAPI PALIATIF NYERI PADA PASIEN KARSINOMA HEPATOSELULER DI RUMAH SAKIT UMUM MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JANUARI 2019- 1 JANUARI 2020**

**Pendahuluan:** Karsinoma Hepatoseluler (HCC) merupakan keganasan hepar primer yang berasal dari sel Hepatosit. rasa nyeri merupakan salah satu simtom yang mempengaruhi kualitas hidup. Untuk menjaga kualitas hidup pasien HCC, pasien perlu mendapat pengobatan penatalaksanaan nyeri. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) merekomendasikan morfin sebagai obat pilihan awal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola pemberian Morfin pada pasien HCC di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan data rekam medis pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di Rumah Sakit Mohammad Hoesin periode 1 Januari 2019 – 1 Januari 2020 selama 1 bulan yang memenuhi kriteria inklusi.

**Hasil:** Prevalensi penggunaan Morfin adalah 14.29% dengan prevalensi tertinggi pada laki-laki (12.6%), umur 18-40 tahun (5.9%) dan riwayat penyakit Infeksi HBV (9.2%). Penggunaan Morfin tertinggi pada pasien Karsinoma Hepatoseluler adalah Morfin dengan dosis <12 mg/hari (70,56 %), frekuensi pemberian 2 kali/hari (70.59%), dan lama pemberian >1 minggu minggu (58.8%). Karakteristik pasien Karsinoma Hepatoseluler sebagian besar adalah laki-laki (71.4%), kelompok umur 40-60 tahun (55.5%) dan berprofesi sebagai petani (20.2%). Interaksi obat yang paling banyak terjadi adalah interaksi yang bersifat sinergis ( 14.29%).

**Simpulan:** Prevalensi penggunaan Morfin cukup rendah pada pasien Karsinoma Hepatoseluler dengan pola pemberian terbanyak adalah Morfin dosis rendah yang diberikan frekuensi 2 kali/hari.

**Kata Kunci:** Morfin, Karsinoma Hepatoseluler, Pola Penggunaan

## ABSTRACT

### **PATTERNS OF USE OF MORPHINE AS PAIN PALIATIVE THERAPY IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS AT MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG 1<sup>st</sup> JANUARY 2019- 1<sup>st</sup> JANUARY 2020**

**Introduction:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary liver malignancy originating from hepatocyte cells. pain is one of the symptoms that affects quality of life of patients . To maintain the quality of life for HCC patients, patients need to receive pain management medication. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommends morphine as the drug of initial choice. This study aims to determine the pattern of giving Morphine to HCC patients at Mohammad Hoesin Hospital, Palembang.

**Methods:** This research is a total sampling descriptive study from medical records at Mohammad Hoesin Hospital Palembang from 1<sup>st</sup> January 2019 – 1<sup>st</sup> January 2020. There were 119 medical record data that met the inclusion criteria.

**Result:** The prevalence of morphine use was 14.29% with the highest prevalence found in men (12.6%), age 18-40 years (5.9%) and a history of HBV infection (9.2%). The highest use of morphine in patients with hepatocellular carcinoma was morphine with a dose of <12 mg / day (70.56%), frequency of administration 2 times / day (70.59%), and duration of administration > 1 week week (58.8%). Characteristics of Hepatocellular Carcinoma patients are mostly male (71.4%), age group 40-60 years (55.5%) and work as farmers (20.2%). The drug interactions that occurred most were synergistic interactions (14.29%).

**Conclusion:** The prevalence of using morphine is quite low in Hepatocellular Carcinoma patients with the most administration pattern is low dose Morphine which is given with a frequency of twice / day.

**Keywords:** Morphine, Hepatocellular Carcinoma, The Pattern of Use

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya yang senantiasa dilimpahkan kepada penulis, sehingga dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pola Penggunaan Morfin Sebagai Terapi Paliatif Nyeri Pada Pasien Karsinoma Hepatoseluler di Rumah Sakit Umum Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2019- 1 Januari 2020” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) Jurusan Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran di Universitas Sriwijaya.

Selama penulisan skripsi ini, penulis banyak menerima bantuan dan dukungan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Nita Parisa, M.Bmd selaku pembimbing I dan dr. Theodorus, M.MedSc selaku pembimbing II atas saran dan ilmu yang diberikan serta kesediaan meluangkan waktu serta kesabaran untuk membimbing penulis hingga skripsi ini selesai dibuat.
2. dr. Muhamad Ayus Astoni, Sp.PD-KGEH dan Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed sebagai penguji proposal dan penguji skripsi yang telah memberikan masukan untuk skripsi ini.
3. Kedua orang tua, Adik, teman-teman Kost UMMI, Rantau, dan Tannies yang selalu memberikan dukungan baik secara material, moril dan spiritual yang tiada henti sehingga saya dapat menyelesaikan kuliah di Fakultas Kedokteran ini.
4. Seluruh Keluarga Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, terutama teman-teman seperjuangan MEDICSTEEN, atas dukungan, semangat, dan kerjasamanya.

Saya menyadari bahwa karya tulis ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu, semua saran dan kritik yang diberikan sangat dibutuhkan untuk menyempurnakan karya tulis ini. Semoga karya tulis ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua. Akhir kata, saya ucapkan terima kasih.

Palembang, 25 Januari 2021



Abdullah Farooqi  
04011381722173

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vi
<b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1 Karsinoma Hepatoseluler .....	5
2.1.1 Pengertian Karsinoma Hepatoseluler .....	5
2.1.2 Etiologi Karsinoma Hepatoseluler .....	5
2.1.3 Gejala Klinis Karsinoma Hepatoseluler.....	6
2.1.4 Faktor Risiko Karsinoma Hepatoseluler.....	12
2.1.5 Patofisiologi Karsinoma Hepatoseluler.....	19
2.1.6 Diagnosis Karsinoma Hepatoseluler.....	20
2.1.7 Staging Karsinoma Hepatoseluler.....	23
2.1.8 Tatalaksana Karsinoma Hepatoseluler.....	25
2.2 Morfin .....	37
2.3 Farmakokinetik Morfin .....	40
2.4 Dosis Morfin .....	41
2.5 Efek samping Morfin .....	38
2.6 Kerangka Teori .....	38
2.7 Kerangka konsep .....	38
<b>BAB III. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>46</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	46
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	46
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	46
3.4 Besar Sampel .....	47



3.5	Cara pengumpulan sampel .....	47
3.6	Variabel Penelitian .....	47
3.7	Definisi Operasional .....	48
3.8	Alat dan Bahan .....	50
3.9	Cara Kerja Penelitian .....	50
3.10	Parameter Keberhasilan .....	50
3.11	Teknik Pengumpulan Data .....	50
3.12	Cara Pengolahan dan Teknik Analisis Data .....	51
3.13	Alur Penelitian .....	52
3.14	Karakteristik Pasien Karsinoma Hepatoseluler.....	53
3.15	Prevalensi Penggunaan Morfin yang menderita Karsinoma Hepatoseluler.....	54
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		56
4.1	Karakteristik Penderita Karsinoma Hepatoseluler.....	56
4.1.1	Karakteristik Penderita Berdasarkan Jenis Kelamin .....	56
4.1.2	Karakteristik Penderita Berdasarkan Usia .....	57
4.1.3	Karakteristik Penderita Berdasarkan Pekerjaan .....	57
4.2	Prevalensi Pengguna Morfin yang Menderita Karsinoma Hepatoseluler.....	58
4.3	Prevalensi Pengguna Morfin yang Menderita Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Jenis Kelamin .....	60
4.4	Prevalensi Pengguna Morfin yang Menderita Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Umur .....	61
4.5	Prevalensi Pengguna Morfin yang Menderita Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Riwayat Penyakit .....	61
4.6	Dosis Penggunaan Morfin pada Pasien Karsinoma Hepatoseluler.....	63
4.7	Frekuensi Penggunaan Morfin pada Pasien Karsinoma Hepatoseluler.....	64
4.8	Lama pemberian Morfin pada Pasien Karsinoma Hepatoseluler.....	64
4.9	Interaksi Morfin dengan Obat lain .....	65
4.9.1	Interaksi Sinergi .....	65
4.9.2	Interaksi Potensiasi .....	66
BAB V SIMPULAN DAN SARAN .....		68
5.1	Simpulan .....	68
5.2	Saran .....	68
DAFTAR PUSTAKA .....		53
LAMPIRAN .....		65
DAFTAR PUSTAKA .....		60

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
<b>Tabel 3.1</b> Definisi Operasional Variabel dalam Penelitian.....	47
<b>Tabel 3.2</b> Karakteristik Pasien Karsinoma Hepatoseluler.....	53
<b>Tabel 3.5</b> Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Morfin Berdasarkan Jenis Kelamin.....	54
<b>Tabel 3.6</b> Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Morfin Berdasarkan Usia.....	54
<b>Tabel 3.7</b> Contoh Tabel Prevalensi Penggunaan Morfin Berdasarkan Riwayat Penyakit.....	54
<b>Tabel 3.8</b> Contoh Tabel Proporsi Dosis Pemberian Morfin.....	55
<b>Tabel 3.9</b> Contoh Tabel Proporsi Frekuensi Pemberian Morfin.....	55
<b>Tabel 3.10</b> Contoh Tabel Proporsi Lama Pemberian Morfin.....	55
<b>Tabel 3.11</b> Contoh Tabel Interaksi Obat dengan Morfin .....	55

**DAFTAR GAMBAR**

	<b>Halaman</b>
<b>Gambar 2.1</b> Mekanisme Hepatokarsinogenesis .....	6
<b>Gambar 2.2.</b> surveillance and diagnostic algorithm.....	20
<b>Gambar 2.3.</b> Computed tomography HCC.....	21
<b>Gambar 2.4.</b> Computed tomography HCC pada hepar sehat .....	22
<b>Gambar 2.5.</b> MRI HCC tipikal pada sirosis .....	23
<b>Gambar 2.6.</b> staging HCC .....	24
<b>Gambar 2.7.</b> Kerangka Teori.....	44
<b>Gambar 2.8</b> Kerangka Konsep.....	45
<b>Gambar 3.1</b> Alur Penelitian.....	52

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Karsinoma Hepatoseluler (HCC) merupakan keganasan dengan morbiditas dan mortalitas yang semakin mengancam (Christian-Miller and Frenette, 2018). Karsinoma Hepatoseluler merupakan salah satu kanker paling mematikan dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 18% (Christian-Miller and Frenette, 2018 ; Villanueva, 2019). Pada tahun 2018 terdapat 841080 kasus Karsinoma Hepatoseluler di dunia, dengan angka kematian akibat Karsinoma Hepatoseluler sebanyak 781631 (Bray et al., 2018; WHO, 2018) dan di Indonesia terdapat 18468 kasus Karsinoma Hepatoseluler pada tahun 2018, dengan angka kematian akibat Karsinoma Hepatoseluler sebesar 18148 (WHO, 2019).

Karsinoma Hepatoseluler lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan wanita. Insiden Karsinoma Hepatoseluler global tertinggi telah dilaporkan dari sub-Sahara Afrika Timur dan Barat, Mongolia, Cina, dan kawasan Asia-Pasifik. Namun, kasus Karsinoma Hepatoseluler lebih rendah di negara-negara maju terkecuali Perancis, Jepang, dan Italia (Jindal, Thadi and Shailubhai, 2019). Karsinoma hepatoseluler terjadi pada pasien dengan penyakit hepar yang mendasarinya, sebagian besar akibat infeksi virus hepatitis B atau C (HBV atau HCV) atau penyalahgunaan alkohol (Villanueva, 2019). Di Asia, penyebab utama Karsinoma Hepatoseluler adalah infeksi virus hepatitis B kronis (HBV). Sementara di bagian Barat penyebab utama Karsinoma Hepatoseluler adalah virus hepatitis C kronis (HCV), sirosis alkoholik, dan Steatohepatitis Non-Alkohol (NASH). Faktor risiko lain yang diketahui dari Karsinoma Hepatoseluler termasuk konsumsi alkohol berat, nonalcoholic fatty liver disease, konsumsi aflatoksin, obesitas, diabetes tipe 2, dan merokok tembakau. (Ogunwobi et al., 2019)

Karsinoma Hepatoseluler telah menjadi keganasan yang semakin mengancam terkait dengan morbiditas dan mortalitas. Pasien yang

didiagnosis dengan Karsinoma Hepatoseluler stadium akhir, yang memiliki penyakit hepar komorbid, atau yang menerima terapi loko-regional (LRT) mungkin mengalami penurunan kualitas hidup terkait kesehatan (HRQoL) (Waller, 2015). wawancara dengan pasien Karsinoma Hepatoseluler mengungkapkan adanya keluhan kelelahan, diare, keracunan kulit dan penurunan nafsu makan sebagai faktor kunci yang mempengaruhi kualitas hidup. Khususnya, 9 dari 10 pasien yang ditanyai juga melaporkan nyeri, memberi mereka skor  $\geq 8$  pada skala 0 -10. Nyeri telah lama menjadi perhatian utama bagi pasien Karsinoma Hepatoseluler dan dokter mereka; dapat bermanifestasi sebagai nyeri pada bagian abdomen, nyeri tulang metastasis, atau, dalam beberapa kasus, nyeri yang berhubungan dengan LRT (Sun and Sarna, 2008; Kumar and Panda, 2014). Untuk menjaga kualitas hidup pasien karsinoma hepatoseluler, pasien perlu mendapat pengobatan penatalaksanaan nyeri. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) merekomendasikan morfin sebagai obat pilihan awal, meskipun agonis murni lainnya seperti oxycodone, fentanyl dan hydromorphone juga umum digunakan, dan dosis equianalgesic dapat dimodifikasi (NCCN, 2018). Selain itu, untuk mencapai efek analgesik yang cepat, obat ini lebih disukai karena waktu paruhnya yang pendek memungkinkan titrasi lebih mudah daripada analgesik jangka panjang seperti metadon (Galle et al., 2018 ;Zhang et al., 2018).

Berdasarkan permasalahan di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian berupa pola penggunaan obat penahan nyeri pada pasien penyakit Karsinoma Hepatoseluler. Penelitian ini dilakukan agar dapat memberikan informasi guna meningkatkan mutu pelayanan pada pasien penyakit Karsinoma Hepatoseluler.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pola pemberian obat analgetik Morfin pada pasien penderita pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di RSMH?
2. Berapakah prevalensi penggunaan obat analgetik Morfin dalam penanganan nyeri pada pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di RSMH?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pola penggunaan obat analgetik Morfin pada pada pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Mohammad Husein Palembang

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui profil penggunaan obat analgetik Morfin dalam penanganan nyeri pada pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di RSMH
2. Mengetahui karakteristik pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di bagian Penyakit Dalam RSMH Palembang.
3. Mengetahui prevalensi pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di bagian Penyakit Dalam RSMH Palembang.
4. Mengetahui riwayat penyakit lainnya pada pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler yang diberikan obat analgetik Morfin
5. Mengidentifikasi interaksi obat yang mungkin terjadi pada penggunaan obat morfin.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Praktis**

Memberikan informasi tentang prevalensi penggunaan obat analgetik Morfin dalam penanganan nyeri pada pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di RSMH yang dapat dijadikan sebagai masukan untuk meningkatkan mutu pelayanan pada pasien penyakit Karsinoma Hepatoseluler.

#### **1.4.2 Manfaat Teoritis**

Menambah pemahan dan pengetahuan tentang prevalensi penggunaan obat analgetik Morfin dalam penanganan nyeri pada pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler di Rumah Sakit Mohammad Husein. Kemudian, penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya.

### **1.4.3 Manfaat Sosial**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi wawasan bagi masyarakat sehingga dapat dijadikan sebagai referensi untuk pemberian obat Analgetik Morfin pada pasien penderita Karsinoma Hepatoseluler.

## DAFTAR PUSTAKA

A.Mantovani and G. Targher., 2017. “*Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease,*” *Annals of translational medicine*, vol. 5, article 270.

Abou-Alfa, G., Meyer, T., Cheng, A., El-Khoueiry, A., Rimassa, L., Ryoo, B., Cicin, I., Merle, P., Chen, Y., Park, J., Blanc, J., Bolondi, L., Klumpfen, H., Chan, S., Zagonel, V., Pressiani, T., Ryu, M., Venook, A., Hessel, C., Borgman-Hagey, A., Schwab, G. and Kelley, R., 2018. *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. New England Journal of Medicine*, 379(1), pp.54-63.

Amitrano, L., Anna Guardascione, M., Brancaccio, V., Margaglione, M., Manguso, F., Iannaccone, L., Grandone, E. and Balzano, A., 2004. *Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis.* *Journal of Hepatology*, 40(5), pp.736-741.

Asahina, Y., Tsuchiya, K., Tamaki, N., Hirayama, I., Tanaka, T., Sato, M., Yasui, Y., Hosokawa, T., Ueda, K., Kuzuya, T., Nakanishi, H., Itakura, J., Takahashi, Y., Kurosaki, M., Enomoto, N. and Izumi, N., 2010. *Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.* *Hepatology*, 52(2), pp.518-527.

Asahina, Y., Tsuchiya, K., Tamaki, N., Hirayama, I., Tanaka, T., Sato, M., Yasui, Y., Hosokawa, T., Ueda, K., Kuzuya, T., Nakanishi, H., Itakura, J., Takahashi, Y., Kurosaki, M., Enomoto, N. and Izumi, N., 2010. *Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.* *Hepatology*, 52(2), pp.518-527.

Balogh, J., Victor, D., Asham, E., Burroughs, S., Boktour, M., Saharia, A., Li, X., Ghobrial, M. and Monsour, H., 2016. *Hepatocellular carcinoma: a review.* *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, Volume 3, pp.41-53.

Barghini, V., Donnini, D., Uzzau, A. and Soardo, G., 2013. *Signs and Symptoms. Hepatocellular Carcinoma - Future Outlook.*

BARUT, G., TUNÇ, M., ŞAHİN, Ş., ULUS, F. and SAZAK, H., 2018. *Effects of epidural morphine and levobupivacaine combination before incision and after incision and in the postoperative period on thoracotomy pain and stress response.* *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 48(4), pp.716-723.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L. and Jemal, A., 2018. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality*



worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), pp.394-424.

Bruera, E., Valero, V., Driver, L., Shen, L., Willey, J., Zhang, T. and Palmer, J., 2006. *Patient-Controlled Methylphenidate for Cancer Fatigue: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial*. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13), pp.2073-2078.

Bruix, J., Gores, G. and Mazzaferro, V., 2014. *Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives*. *Gut*, 63(5), pp.844-855.

Bruix, J., Qin, S., Merle, P., Granito, A., Huang, Y., Bodoky, G., Pracht, M., Yokosuka, O., Rosmorduc, O., Breder, V., Gerolami, R., Masi, G., Ross, P., Song, T., Bronowicki, J., Ollivier-Hourmand, I., Kudo, M., Cheng, A., Llovet, J., Finn, R., LeBerre, M., Baumhauer, A., Meinhardt, G. and Han, G., 2017. *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet*, 389(10064), pp.56-66.

Bruix, J., Takayama, T., Mazzaferro, V., Chau, G., Yang, J., Kudo, M., Cai, J., Poon, R., Han, K., Tak, W., Lee, H., Song, T., Roayaie, S., Bolondi, L., Lee, K., Makuuchi, M., Souza, F., Berre, M., Meinhardt, G. and Llovet, J., 2015. *Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *The Lancet Oncology*, 16(13), pp.1344-1354.

Calle EE, Rodriguez C., 2003. *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults*. *N Engl J Med*, 348, pp1625-38.

Calle, E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. and Thun, M., 2003. *Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults*. *New England Journal of Medicine*, 348(17), pp.1625-1638.

Cartier, V., & Aubé, C. (2014). *Diagnosis of hepatocellular carcinoma*. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 95(7-8), 709–719. doi:10.1016/j.diii.2014.06.004

Chandok, N. and Watt, K., 2010. *Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge*. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(5), pp.451-458.

Chen, C., 2006. *Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level*. *JAMA*, 295(1), p.65.

Chow, P., Gandhi, M., Tan, S., Khin, M., Khasbazar, A., Ong, J., Choo, S., Cheow, P., Chotipanich, C., Lim, K., Lesmana, L., Manuaba, T., Yoong, B., Raj, A., Law, C., Cua, I., Lobo, R., Teh, C., Kim, Y., Jong, Y., Han, H., Bae, S., Yoon, H., Lee, R., Hung, C., Peng, C., Liang, P., Bartlett, A., Kok, K., Thng, C., Low, A., Goh, A., Tay, K., Lo, R., Goh, B., Ng, D., Lekurwale, G., Liew, W., Gebiski, V., Mak,

K. and Soo, K., 2018. SIRveNIB: *Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 36(19), pp.1913-1921.

Christian-Miller, N. and Frenette, C., 2018. *Hepatocellular cancer pain: impact and management challenges*. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, Volume 5, pp.75-80.

Courneya, K., Mackey, J., Bell, G., Jones, L., Field, C. and Fairey, A., 2003. *Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: Cardiopulmonary and Quality of Life Outcomes*. *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), pp.1660-1668.

Cucchetti, A., Piscaglia, F., Caturelli, E., Benvegnù, L., Vivarelli, M., Ercolani, G., Cescon, M., Ravaioli, M., Grazi, G., Bolondi, L. and Pinna, A., 2008. *Comparison of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Resection in Patients with Cirrhosis to Its Occurrence in a Surveilled Cirrhotic Population*. *Annals of Surgical Oncology*, 16(2), pp.413-422.

Davila, J., 2005. *Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study*. *Gut*, 54(4), pp.533-539.

DeCensi, A., Puntoni, M., Goodwin, P., Cazzaniga, M., Gennari, A., Bonanni, B. and Gandini, S., 2010. *Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Cancer Prevention Research*, 3(11), pp.1451-1461.

Donato, F., 2002. *Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The Effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Women*. *American Journal of Epidemiology*, 155(4), pp.323-331.

E. Giovannucci, D. M. Harlan, M. C. Archer et al., 2010 "Diabetes and cancer: a consensus report," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 7, pp. 1674–1685.

El-Serag, H. and Rudolph, K., 2007. *Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis*. *Gastroenterology*, 132(7), pp.2557-2576.

El-Serag, H., 2012. *Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma*. *Gastroenterology*, 142(6), pp.1264-1273.e1.

Fabbro, E., Dalal, S. and Bruera, E., 2006. *Symptom Control in Palliative Care—Part II: Cachexia/Anorexia and Fatigue*. *Journal of Palliative Medicine*, 9(2), pp.409-421.

Galle, P., Forner, A., Llovet, J., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J., Schirmacher, P. and Vilgrain, V., 2018. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *Journal of Hepatology*, 69(1), pp.182-236.

- Galle, P., Forner, A., Llovet, J., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J., Schirmacher, P. and Vilgrain, V., 2018. EASL Clinical Practice Guidelines: *Management of hepatocellular carcinoma*. Journal of Hepatology, 69(1), pp.182-236.
- Ganem, D. and Prince, A., 2004. *Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences*. New England Journal of Medicine, 350(11), pp.1118-1129.
- Gao, J., Xie, L., Yang, W., Zhang, W., Gao, S., Wang, J. and Xiang, Y., 2012. *Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma - Current Status and Perspectives*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 13(3), pp.743-752.
- Ge, P. and Runyon, B., 2016. *Treatment of Patients with Cirrhosis*. New England Journal of Medicine, 375(8), pp.767-777.
- Gelband, H., 2015. *Cancer*. 3rd ed. Washington, DC: World Bank Group, pp.147-149.
- Giovannucci, E., Harlan, D., Archer, M., Bergenstal, R., Gapstur, S., Habel, L., Pollak, M., Regensteiner, J. and Yee, D., 2010. *Diabetes and Cancer: A consensus report*. Diabetes Care, 33(7), pp.1674-1685.
- Haghjooy-Javanmard, S., Ghasemi, A., Laher, I., Zarrin, B., Dana, N. and Vaseghi, G., 2018. *Influence of morphine on TLR4/ NF- $\kappa$ B signaling pathway of MCF-7 cells*. Bratislava Medical Journal, 119(04), pp.229-233.
- Han, Z., 2012. *Functional Genomic Studies: Insights into the Pathogenesis of Liver Cancer*. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 13(1), pp.171-205.
- Hosaka, T., Suzuki, F., Kobayashi, M., Seko, Y., Kawamura, Y., Sezaki, H., Akuta, N., Suzuki, Y., Saitoh, S., Arase, Y., Ikeda, K., Kobayashi, M. and Kumada, H., 2013. *Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection*. Hepatology, 58(1), pp.98-107.
- Hosseininejad, S., Mohammadian Amiri, M., Bozorgi, F., Montazar, S., Firouzian, A., Moosazadeh, M., Goli Kheparr, I., Shahbakhti, N. and Darvishi-Khezri, H., 2019. *Does co-treatment with ultra-low-dose naloxone and morphine provide better analgesia in renal colic patients?.* The American Journal of Emergency Medicine, 37(6), pp.1025-1032.
- Jin, F., Xiong, W., Jing, J., Feng, Z., Qu, L. and Shen, X., 2011. *Evaluation of the association studies of single nucleotide polymorphisms and hepatocellular carcinoma: a systematic review*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 137(7), pp.1095-1104.

Jindal, A., Thadi, A. and Shailubhai, K., 2019. *Hepatocellular Carcinoma: Etiology and Current and Future Drugs*. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 9(2), pp.221-232.

Jones, E. and Bergasa, N., 2000. *Evolving Concepts of the Pathogenesis and Treatment of the Pruritus of Cholestasis*. Canadian Journal of Gastroenterology, 14(1), pp.33-39.

Karaman, R., 2015. *Commonly Used Drugs*. 1st ed. [Place of publication not identified]: Nova Science, pp.1-50.

Keen, J.; Fallon, M. Malignant ascites. In: Ripamonti, C.; Bruera, E., editors. *Gastrointestinal symptoms in advanced cancer patients*. New York: Oxford University Press, Inc; 2002. p. 279-290.

Khan, F., 2015. *Advances in hepatocellular carcinoma: Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma*. World Journal of Hepatology, 7(18), p.2155.

Kim, H., Ahn, S., Hong, S., Yoon, K., Kim, H., Choi, Y., Lee, H., Yi, N., Lee, K. and Suh, K., 2017. *Survival benefit of liver resection for Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma*. British Journal of Surgery, 104(8), pp.1045-1052.

Kirstein, M. and Vogel, A., 2014. *The Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma*. Digestive Diseases, 32(5), pp.545-553.

Koh, W., Robien, K., Wang, R., Govindarajan, S., Yuan, J. and Yu, M., 2011. *Smoking as an independent risk factor for hepatocellular carcinoma: the Singapore Chinese Health Study*. British Journal of Cancer, 105(9), pp.1430-1435.

Kudo, M., Finn, R., Qin, S., Han, K., Ikeda, K., Piscaglia, F., Baron, A., Park, J., Han, G., Jassem, J., Blanc, J., Vogel, A., Komov, D., Evans, T., Lopez, C., Dutcus, C., Guo, M., Saito, K., Kraljevic, S., Tamai, T., Ren, M. and Cheng, A., 2018. *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. The Lancet, 391(10126), pp.1163-1173.

Kulik, L., Carr, B., Mulcahy, M., Lewandowski, R., Atassi, B., Ryu, R., Sato, K., Benson, A., Nemcek, A., Gates, V., Abecassis, M., Omary, R. and Salem, R., 2007. *Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis*. Hepatology, 47(1), pp.71-81.

Lai MS, Hsieh MS, Chiu YH, et al (2006). *Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: A cohort study in high prevalence area of hepatitis virus infection*. Hepatology, 43, 1295-302

- Lai YH, Shun SC, Hsiao YL, Chiou JF, Wei LL, Tsai JT, et al. *Fatigue experiences in hepatocellular carcinoma patients during six weeks of stereotactic radiotherapy*. *Oncologist* 2007;12(2):221–230. [PubMed: 17296818]
- Lang, B., Poon, R., Fan, S. and Wong, J., 2004. *Outcomes of Patients with Hepatocellular Carcinoma Presenting with Variceal Bleeding*. *The American Journal of Gastroenterology*, 99(11), pp.2158-2165.
- Lazo, M. and Clark, J., 2008. *The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective*. *Seminars in Liver Disease*, 28(04), pp.339-350.
- Lee, M., Raman, S., Asvadi, N., Siripongsakun, S., Hicks, R., Chen, J., Worakitsitatorn, A., McWilliams, J., Tong, M., Finn, R., Agopian, V., Busuttil, R. and Lu, D., 2017. *Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis*. *Hepatology*, 65(6), pp.1979-1990.
- Lee, S., Hahn, S. and Park, S., 2001. *Intraarterial Lidocaine Administration for Relief of Pain Resulting from Transarterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma: Its Effectiveness and Optimal Timing of Administration*. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 24(6), pp.368-371.
- Leite Junior, J., de Mello Bastos, J., Samuels, R., Carey, R. and Carrera, M., 2019. *Reversal of morphine conditioned behavior by an anti-dopaminergic post-trial drug treatment during re-consolidation*. *Behavioural Brain Research*, 359, pp.771-782.
- Lencioni, R., de Baere, T., Soulen, M., Rilling, W. and Geschwind, J., 2016. *Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data*. *Hepatology*, 64(1), pp.106-116.
- Lencioni, R., Llovet, J., Han, G., Tak, W., Yang, J., Guglielmi, A., Paik, S., Reig, M., Kim, D., Chau, G., Luca, A., del Arbol, L., Leberre, M., Niu, W., Nicholson, K., Meinhardt, G. and Bruix, J., 2016. *Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial*. *Journal of Hepatology*, 64(5), pp.1090-1098.
- Lewis, J. and Stine, J., 2013. *Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 37(12), pp.1132-1156.
- Lin, Y., 2007. *Hepatoma with cardiac metastasis: An advanced cancer requiring advanced treatment*. *World Journal of Gastroenterology*, 13(25), p.3513.
- Liu, C., 2018. *Precision Molecular Pathology Of Liver Cancer*. Cham: Springer International Publishing, pp.1-10.

Llovet, J., Burroughs, A. and Bruix, J., 2003. *Hepatocellular carcinoma*. The Lancet, 362(9399), pp.1907-1917.

Lok, A., Seeff, L., Morgan, T., di Bisceglie, A., Sterling, R., Curto, T., Everson, G., Lindsay, K., Lee, W., Bonkovsky, H., Dienstag, J., Ghany, M., Morishima, C. and Goodman, Z., 2009. *Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Associated Risk Factors in Hepatitis C-Related Advanced Liver Disease*. Gastroenterology, 136(1), pp.138-148.

Luca, A., Caruso, S., Milazzo, M., Mamone, G., Marrone, G., Miraglia, R., Maruzzelli, L., Carollo, V., Minervini, M., Vizzini, G., Gruttadauria, S. and Gridelli, B., 2009. *Multidetector-row computed tomography (MDCT) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic candidates for liver transplantation: prevalence of radiological vascular patterns and histological correlation with liver explants*. European Radiology, 20(4), pp.898-907.

Lugo, R. and Kern, S., 2002. *Clinical Pharmacokinetics of Morphine*. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy, 16(4), pp.5-18.

Mantovani, A. and Targher, G., 2017. *Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease*. Annals of Translational Medicine, 5(13), pp.270-270.

McGlynn, K. and London, W., 2005. *Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 19(1), pp.3-23.

McGlynn, K., Petrick, J. and London, W., 2015. *Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma*. Clinics in Liver Disease, 19(2), pp.223-238.

McKillop, I., Moran, D., Jin, X. and Koniaris, L., 2006. *Molecular Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma*. Journal of Surgical Research, 136(1), pp.125-135.

Mehta, N., Guy, J., Frenette, C., Dodge, J., Osorio, R., Minter, W., Roberts, J. and Yao, F., 2018. *Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 16(6), pp.955-964.

Mercadante, S., Radbruch, L., Caraceni, A., Cherny, N., Kaasa, S., Nauck, F., Ripamonti, C. and De Conno, F., 2002. *Episodic (breakthrough) pain*. Cancer, 94(3), pp.832-839.

Mock, V., 2004. *Evidence-Based Treatment for Cancer-Related Fatigue*. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 2004(32), pp.112-118.

Muscaritoli, M., Bossola, M., Aversa, Z., Bellantone, R. and Rossi Fanelli, F., 2006. *Prevention and treatment of cancer cachexia: New insights into an old problem*. European Journal of Cancer, 42(1), pp.31-41.

National Comprehensive Cancer Network. Adult Cancer Pain (2.2017) ,.2018. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pain.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf). Accessed October 15, 2020.

Nault, J., 2014. *Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 28(5), pp.937-947.

Nersesyan, H., & Slavin, K. V., 2007. *Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options*. Therapeutics and clinical risk management, 3(3), pp.381.

Ogden, C., Carroll, M., Curtin, L., McDowell, M., Tabak, C. and Flegal, K., 2006. *Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004*. JAMA, 295(13), p.1549.

Ogunwobi, O., Harricharran, T., Huaman, J., Galuza, A., Odumuwagon, O., Tan, Y., Ma, G. and Nguyen, M., 2019. *Mechanisms of progression*. World Journal of Gastroenterology, 25(19), pp.2279-2293.

Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al ,. 2010. *Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression*. Cell, 140, pp197-208.

Pascual López, A., Roqué i Figuls, M., Urrútia Cuchi, G., Graciela Berenstein, E., Almenar Pases, B., Balcells Alegre, M. and Herdman, M., 2004. *Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome*. Journal of Pain and Symptom Management, 27(4), pp.360-369.

Petta, S. and Craxi, A., 2010. *Hepatocellular Carcinoma and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From a Clinical to a Molecular Association*. Current Pharmaceutical Design, 16(6), pp.741-752.

Pietrangelo, A., 2004. *Hereditary Hemochromatosis — A New Look at an Old Disease*. New England Journal of Medicine, 350(23), pp.2383-2397.

Pietrangelo, A., 2007. *Iron chelation beyond transfusion iron overload*. American Journal of Hematology, 82(S12), pp.1142-1146.

Pietrangelo, A., 2009. *Iron in NASH, chronic liver diseases and HCC: How much iron is too much?*. Journal of Hepatology, 50(2), pp.249-251.

Qin LX, Tang ZY. *Hepatocellular carcinoma with obstructive jaundice: Diagnosis, treatment and prognosis*. World J Gastroenterol 2003;9(3):385–391. [PubMed: 12632482]

Rafiq, N., Bai, C., Fang, Y., Srishord, M., McCullough, A., Gramlich, T. and Younossi, Z., 2009. *Long-Term Follow-Up of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 7(2), pp.234-238.

- Ramsey, D., Kernagis, L., Soulen, M. and Geschwind, J., 2002. *Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 13(9), pp.S211-S221.
- Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P. and Camilo, M., 2005. *Dietary Counseling Improves Patient Outcomes: A Prospective, Randomized, Controlled Trial in Colorectal Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. Journal of Clinical Oncology*, 23(7), pp.1431-1438.
- Saïsse, J., Hardwigsen, J., Castellani, P., Caus, T., & Le Treut, Y. P. (2001). *Budd-Chiari syndrome secondary to intracardiac extension of hepatocellular carcinoma. Two cases treated by radical resection. Hepato-gastroenterology*, 48(39), 836–839.
- SCHWARTZ, A., MORI, M., GAO, R., NAIL, L. and KING, M., 2001. *Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. Medicine and Science in Sports and Exercise*, pp.718-723.
- Scott, D., Wright, C. and Angus, J., 2002. *Actions of intrathecal  $\omega$ -conotoxins CVID, GVIA, MVIIA, and morphine in acute and neuropathic pain in the rat. European Journal of Pharmacology*, 451(3), pp.279-286.
- Segal, R., Reid, R., Courneya, K., Malone, S., Parliament, M., Scott, C., Venner, P., Quinney, H., Jones, L., Slovynec D'Angelo, M. and Wells, G., 2003. *Resistance Exercise in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology*, 21(9), pp.1653-1659.
- Seitz, H. and Stickel, F., 2006. *Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. Biological Chemistry*, 387(4).
- Shiina, S., Sato, K., Tateishi, R., Shimizu, M., Ohama, H., Hatanaka, T., Takawa, M., Nagamatsu, H. and Imai, Y., 2018. *Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, pp.1-8.
- Shun SC, Lai YH, Jing TT, Jeng C, Lee FY, Hu LS, et al. *Fatigue patterns and correlates in male liver cancer patients receiving transcatheter hepatic arterial chemoembolization. Support Care Cancer* 2005;13(5):311–317. [PubMed: 15611851]
- Sobhonslidsuk, A. and Reddy, K., 2002. *Portal vein thrombosis: a concise review. The American Journal of Gastroenterology*, 97(3), pp.535-541.
- Soleimanpour, H., Safari, S., Shahsavari Nia, K., Sanaie, S. and Alavian, S., 2016. *Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. Hepatitis Monthly*, 16(4).



Spratlin, J., Cohen, R., Eadens, M., Gore, L., Camidge, D., Diab, S., Leong, S., O'Bryant, C., Chow, L., Serkova, N., Meropol, N., Lewis, N., Chiorean, E., Fox, F., Youssoufian, H., Rowinsky, E. and Eckhardt, S., 2010. *Phase I Pharmacologic and Biologic Study of Ramucirumab (IMC-1121B), a Fully Human Immunoglobulin G1 Monoclonal Antibody Targeting the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2*. *Journal of Clinical Oncology*, 28(5), pp.780-787.

Strasser, F. and Bruera, E.D., 2002. *Update on anorexia and cachexia*. *Hematology/oncology clinics of North America*, 16(3), pp.589-617.

Strasser, F.; Bruera, E. Cancer anorexia/cachexia syndrome: Epidemiology, pathogenesis, and assessment. In: Ripamonti, C.; Bruera, E., editors. *Gastrointestinal symptoms in advanced cancer patients*. New York: Oxford University Press, Inc; 2002. p. 39-80.

Sun, V. and Sarna, L., 2008. *Symptom Management in Hepatocellular Carcinoma*. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(5), pp.759-766.

Szpakowski, J. and Tucker, L., 2012. *Causes of death in patients with hepatitis B: A natural history cohort study in the United States*. *Hepatology*, 58(1), pp.21-30.

Tabrizian, P., Jibara, G., Shrager, B., Schwartz, M. and Roayaie, S., 2015. *Recurrence of Hepatocellular Cancer After Resection*. *Annals of Surgery*, 261(5), pp.947-955.

Tao, Y., Ruan, J., Yeh, S., Lu, X., Wang, Y., Zhai, W., Cai, J., Ling, S., Gong, Q., Chong, Z., Qu, Z., Li, Q., Liu, J., Yang, J., Zheng, C., Zeng, C., Wang, H., Zhang, J., Wang, S., Hao, L., Dong, L., Li, W., Sun, M., Zou, W., Yu, C., Li, C., Liu, G., Jiang, L., Xu, J., Huang, H., Li, C., Mi, S., Zhang, B., Chen, B., Zhao, W., Hu, S., Zhuang, S., Shen, Y., Shi, S., Brown, C., White, K., Chen, D., Chen, P. and Wu, C., 2011. *Rapid growth of a hepatocellular carcinoma and the driving mutations revealed by cell-population genetic analysis of whole-genome data*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(29), pp.12042-12047.

Teodor Streba, C., Constantin Vere, C., Rogoveanu, I. and Dan Florescu, N., 2018. *Introductory Chapter: Etiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma*. *Hepatocellular Carcinoma - Advances in Diagnosis and Treatment*,.

Tong, C., Chen, Y., Yeh, J., Lin, S., Chen, S., Shun, T., Tsau, C. and Chang, S., 2005. *Microstructure characterization of Al x CoCrCuFeNi high-entropy alloy system with multiprincipal elements*. *Metallurgical and Materials Transactions A*, 36(4), pp.881-893.

Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain physician*, 11(2 Suppl), S133–S153.

Turati, F., Edefonti, V., Talamini, R., Ferraroni, M., Malvezzi, M., Bravi, F., Franceschi, S., Montella, M., Polesel, J., Zucchetto, A., La Vecchia, C., Negri, E. and Decarli, A., 2012. *Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma*. *Hepatology*, 55(5), pp.1416-1425.

Ulus, T., 2012. *Asymptomatic course of a metastatic mass completely filling the right atrium in a patient with hepatocellular carcinoma*. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 40(1), pp.52-54

Veldt, B., Chen, W., Heathcote, E., Wedemeyer, H., Reichen, J., Hofmann, W., de Knecht, R., Zeuzem, S., Manns, M., Hansen, B., Schalm, S. and Janssen, H., 2008. *Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus*. *Hepatology*, 47(6), pp.1856-1862.

Vergara, V., Muratore, A., Bouzari, H., Polastri, R., Ferrero, A., Galatola, G. and Capussotti, L., 2000. *Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: surgical resection and long-term survival*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 26(8), pp.770-772.

Vilgrain, V., Pereira, H., Assenat, E., Guiu, B., Ilonca, A., Pageaux, G., Sibert, A., Bouattour, M., Lebtahi, R., Allaham, W., Barraud, H., Laurent, V., Mathias, E., Bronowicki, J., Tasu, J., Perdrisot, R., Silvain, C., Gerolami, R., Mundler, O., Seitz, J., Vidal, V., Aubé, C., Oberti, F., Couturier, O., Brenot-Rossi, I., Raoul, J., Sarran, A., Costentin, C., Itti, E., Luciani, A., Adam, R., Lewin, M., Samuel, D., Ronot, M., Dinut, A., Castera, L., Chatellier, G., Assenat, E., Delhom - Christol, E., Guiu, B., Ilonca, A., Lonjon, J., Pageaux, G., Abdel-Rehim, M., Allaham, W., Bouattour, M., Castera, L., Dieudonné, A., Lebtahi, R., Ronot, M., Sibert, A., Vilgrain, V., Barraud, H., Bazin, C., Bronowicki, J., Laurent, V., Mathias, E., Chagneau-Derode, C., Perdrisot, R., Silvain, C., Tasu, J., Borentain, P., Gerolami, R., Mundler, O., Seitz, J., Vidal, V., Aubé, C., Bouvier, A., Couturier, O., Oberti, F., Vervueren, L., Brenot-Rossi, I., Raoul, J., Sarran, A., Chalaye, J., Costentin, C., Itti, E., Kobeiter, H., Luciani, A., Adam, R., Lewin, M., Samuel, D., Edeline, J., Garin, E., Rolland, Y., Archambeaud, I., Eugene, T., Frampas, E., Cassinotto, C., Guyot, M., Hiriart, J., Lapuyade, B., Vergniol, J., Bachellier, P., Detour, J., Duclos, B., Greget, M., Habersetzer, F., Imperiale, A., Merle, P., Rode, A., Morvan, J., Nguyen-Khac, E., Yzet, T., Baudin, G., Chevallier, P., Mahamat, A., Piche, T., Razzouk, M., Hillon, P., Loffroy, R., Toubreau, M., Vincent, J., Barabino, G., Bouarioua, N., Cuilleron, M., Ecochard, M., Prevot-Bitot, N., Leroy, V., Roux, J., Sengel, C., Bourcier, V., Ganne-Carrie, N., Seror, O., Costo, S., Dao, T., Pelage, J., Dumortier, J., Giammarile, F., Valette, P., Ghazzar, N., Pellerin, O., Taieb, J., Weinmann, P., Heurgue-Berlot, A., Marcus, C., Sommacale, D., Castilla-Lièvre, M., Maitre, S. and Marthey, L., 2017. *Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-*

- label randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 18(12), pp.1624-1636.
- Villanueva, A., 2019. *Hepatocellular Carcinoma*. *New England Journal of Medicine*, 380(15), pp.1450-1462.
- Waller, L., 2015. *Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review*. *World Journal of Hepatology*, 7(26), p.2648.
- Wege, H., Brummendorf, T. and H. Brummendorf, T., 2007. *Telomerase Activation in Liver Regeneration and Hepatocarcinogenesis: Dr. Jekyll or Mr. Hyde?*. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 2(1), pp.31-38.
- Woodrell, C., Hansen, L., Schiano, T. and Goldstein, N., 2018. *Palliative Care for People With Hepatocellular Carcinoma, and Specific Benefits for Older Adults*. *Clinical Therapeutics*, 40(4), pp.512-525.
- World Health Organization, 2018. *n.d. WHO Guidelines For The Pharmacological And Radiotherapeutic Management Of Cancer Pain In Adults And Adolescents*. 256, 1–2.
- World Health Organization, 2019. *Indonesia Source GLOBOCAN 2018*. International Agency for Research on Cancer
- Wu, H. and Santella, R., 2012. *The Role of Aflatoxins in Hepatocellular Carcinoma*. *Hepatitis Monthly*, 12(10 HCC).
- Yang, J., Hainaut, P., Gores, G., Amadou, A., Plymoth, A. and Roberts, L., 2019. *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management*. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), pp.589-604.
- Yang, J., Hainaut, P., Gores, G., Amadou, A., Plymoth, A. and Roberts, L., 2019. *A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management*. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), pp.589-604.
- Yang, J., Larson, J., Watt, K., Allen, A., Wiesner, R., Gores, G., Roberts, L., Heimbach, J. and Leise, M., 2017. *Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(5), pp.767-775.e3.
- Yu, M., Yeh, S., Chen, P., Liaw, Y., Lin, C., Liu, C., Shih, W., Kao, J., Chen, D. and Chen, C., 2005. *Hepatitis B Virus Genotype and DNA Level and Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Men*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 97(4), pp.265-272.

Zhang, H., Pan, J., Sun, J., Li, Y., Zhou, K., Li, Y., Cheng, J., Wang, Y., Shi, D. and Chen, S., 2018. *Pain control for patients with hepatocellular carcinoma undergoing CT-guided percutaneous microwave ablation*. *Cancer Imaging*, 18(1).

Zhang, X., Wei, T., Liu, X., Liu, C. and Lv, Y., 2014. *Impact of Cigarette Smoking on Outcome of Hepatocellular Carcinoma after Surgery in Patients with Hepatitis B*. *PLoS ONE*, 9(1), p.e85077.

Zhu, A., Kang, Y., Yen, C., Finn, R., Galle, P., Llovet, J., Assenat, E., Brandi, G., Pracht, M., Lim, H., Rau, K., Motomura, K., Ohno, I., Merle, P., Daniele, B., Shin, D., Gerken, G., Borg, C., Hiriart, J., Okusaka, T., Morimoto, M., Hsu, Y., Abada, P. and Kudo, M., 2019. *Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 20(2), pp.282-296.

Zucman-Rossi, J., Villanueva, A., Nault, J. and Llovet, J., 2015. *Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma*. *Gastroenterology*, 149(5), pp.1226-1239.e4.