

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Karsinoma Hepatoseluler**

##### **2.1.1 Terminologi dan Definisi**

Karsinoma hepatoseluler merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari hepatosit.<sup>1</sup> Karsinoma hepatoseluler sering disebut sebagai hepatoma, sebuah sebutan yang kurang memuaskan bukan hanya karena sebutannya itu menunjukkan jinak (padahal ganas) namun karena beberapa dokter menggunakan istilah hepatoma secara kolektif pada berbagai tumor primer pada hati: karsinoma hepatoseluler, kolangiosarkoma dan kadang-kadang angiosarkoma. Karena istilah hepatoma menimbulkan kesalahpahaman dan penggunaan yang tidak tepat.<sup>32</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Dalam 10 tahun terakhir ini laporan-laporan ilmiah dari berbagai pusat penelitian penyakit hati di seluruh dunia menunjukkan bahwa prevalensi keganasan hati meningkat.<sup>5</sup> Epidemiologi dari karsinoma hepatoseluler dapat dilihat dari berbagai sudut pandang penting : pertama, aspek konvensional dari dampak kesehatan masyarakat secara keseluruhan; kedua, berhubungan dengan penyakit yang mendasari seperti infeksi hepatitis virus atau *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD); dan ketiga, variasi epidemiologi berdasarkan biologis tumor.<sup>10</sup>

Berdasarkan sudut pandang dari kesehatan masyarakat, prevalensi karsinoma hepatoseluler merupakan jenis kanker yang menduduki peringkat kelima di

seluruh dunia dan peringkat ketiga jenis kanker yang menyebabkan kematian. Meskipun demikian telah tercatat beberapa variasi geografis seperti di Asia dan Afrika memiliki 40 kali lipat lebih banyak kasus berdasarkan tingkat kejadian sesuai umur dibandingkan dengan negara lain.<sup>10</sup> Negara China memiliki angka insidensi tertinggi di dunia ( 100/100.000 populasi). Amerika Utara dan Eropa Barat merupakan wilayah dengan angka insidensi yang cenderung rendah (2,6-9,8/100.000 populasi) namun angka insidensi ini mulai meningkat pada negara-negara ini. Suatu studi dari penderita kanker menunjukkan bahwa adanya peningkatan insidensi dari kejadian karsinoma hepatoseluler serta angka kematian di Amerika Serikat, Prancis, Jepang, Inggris, dan Italy. Di negara Amerika Serikat, antara tahun 1976-1995 kejadian karsinoma hepatoseluler telah meningkat dari 1,4/100.000 populasi/tahun menjadi 2,4/100.000 populasi/tahun.<sup>7</sup>

Pada negara-negara dengan angka insidensi yang tinggi, kisaran umur pada penderita karsinoma hepatoseluler berpuncak pada dekade 3 dan dekade 4. Berbeda dengan negara-negara di Eropa, Amerika Utara dan Asia adalah pada dekade 5 dan 6. Di Mozambik insidensi pada laki-laki yang berumur kurang dari 40 tahun berkisar 500 kali lebih tinggi daripada populasi kulit putih di Amerika Serikat, tetapi pada kelompok dengan umur 65 tahun memiliki prevalensi hanya dua kalinya.<sup>3</sup>

Pada berbagai macam literatur menyebutkan bahwa angka kejadian pada laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Rasio angka kejadian ini bervariasi di berbagai negara yaitu berkisar antara 2:1 sampai 5:1 atau bahkan lebih.<sup>3,7</sup> Belum ada penjelasan yang memuaskan akan fenomena tersebut. Namun

beberapa studi mengatakan bahwa perkembangan karsinoma hepatoseluler pada sirosis hati terjadi lebih sering pada laki-laki. Hal ini terjadi berdasarkan keseimbangan hormon yaitu hormone androgen yang lebih banyak pada laki-laki.<sup>3</sup> (Tabel 2)

**Tabel 2.** Insidensi kanker primer pada hati. Berdasarkan tingkat tahunan umur per 100.000 populasi (Linsell dan Higginson, 1976).<sup>3</sup>

Lokasi	Laki-laki	Perempuan
Lourenco Marques, Mozambique	103.8	30.8
Bulawayo, Zimbabwe	47.5	34.2
Singapura (Chinese)	33.5	7.8
Dakar, Senegal	24.5	10.0
Yunani	23.3	14.0
Ibadan, Nigeria	11.2	4.8
Romania	5.7	4.8
California, Amerika Serikat (kulit putih)	2.4	0.6
S. W. Regions, Inggris	1.7	0.6
Finlandia	1.2	0.8

Peran dari lingkungan dan toksin eksogen juga memengaruhi kejadian karsinoma hepatoseluler. Aflatoksin, sebuah mikotoksin poten yang bersifat karsinogenik pada hati, berperan penting pada kasus karsinoma hepatoseluler.

Aflatoksin tersebut masuk dengan cara menelan biji-bijian yang terkontaminasi, khususnya di Afrika dan sebagian Asia. Selain aflatoksin, alkohol di negara-negara barat juga berperan secara sinergis meningkatkan risiko karsinoma hepatoseluler pada beberapa kondisi misalnya pada hepatitis virus kronik, dan dapat diperparah dengan kebiasaan merokok. Adanya paparan arsenik yang kronik dari minuman juga terlibat pada kejadian karsinoma hepatoseluler. Toksin lain dari lingkungan yang secara tidak langsung berperan penting dalam induksi kerusakan hati secara kronik, misalnya *non-metabolic syndrome-associated* bentuk dari *non-alcoholic steatohepatitis* telah dilaporkan pada pekerja-pekerja petrochemical.<sup>10</sup>

Berdasarkan penyakit yang mendasari, hepatitis virus memainkan peran hingga 80 % pada seluruh kejadian karsinoma hepatoseluler.<sup>10</sup> Populasi pembawa hepatitis virus B memiliki angka kejadian kanker primer pada hati lebih mecolok dibandingkan dengan populasi orang normal. Di Inggris, misalnya, mortalitas dari kanker hati primer adalah sekitar 1-2 per 100.0000 populasi dan populasi pembawa antigen hepatitis virus B adalah sekitar 1 per 1000 populasi, sebaliknya di negara China mortalitas dari kanker hati primer berkisar 17 per 100.000 populasi dan angka pembawa antigen hepatitis virus B sekitar 7,5-14%.<sup>4,6</sup> (Tabel 3)

**Tabel 3.** Hubungan antara HBV dengan karsinoma hepatoseluler.<sup>4</sup>

Negara	Tes	Hepatoma yang berhubungan dengan HBV (%)	Kontrol yang berhubungan dengan HBV (%)*
Uganda	HBsAg	40	1
Taiwan	HBsAg	80	15
USA	HBsAg	21	0.4
Senegal	Anti-HBc	93	42
Hongkong	Anti-HBc	70	36
USA	Anti-HBc	24	4
Uganda dan Zambia	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc	96	63
USA	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc	74	20
Senegal	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc	61	11

\*Kelompok control umur dan jenis kelamin yang dicocokkan dengan penderita kanker dan non-kanker.

Sebuah studi prospektif dari Taiwan menunjukkan bahwa populasi dengan HBsAg positif memiliki kemungkinan 390 kali lebih besar untuk berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler dibandingkan dengan populasi dengan HBsAg negatif. Displasia pre-kanker memiliki hubungan yang erat dengan HBsAg.<sup>4</sup>

Hubungan antara virus hepatitis C (HCV) dan kejadian karsinoma hepatoseluler belakangan ini mendapat perhatian luas. Dewasa ini dianggap HCV adalah salah satu etiologi utama karsinoma hepatoseluler di negara maju. Angka anti-HCV positif dalam serum pasien di negara maju mencapai 50%, sedangkan di kalangan pasien karsinoma hepatoseluler negara berkembang berkisar 8,0-38,5%, sementara di negara China sekitar 10%.<sup>6</sup>

Di Jepang, kebanyakan pasien dengan karsinoma hepatoseluler memiliki angka anti-HCV positif dalam serum dan sebagian besar dari mereka memiliki riwayat transfusi darah. Adanya hubungan yang erat antara HCV dan karsinoma hepatoseluler juga ditemukan di Italia, Spanyol, Afrika Selatan, dan Amerika Serikat. Hepatitis C kemungkinan memiliki peran yang lebih penting dibandingkan dengan hepatitis B dalam kejadian karsinoma hepatoseluler. Angka kejadian kanker hati pada kelompok dengan anti-HCV positif berkisar 4 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok pembawa HBsAg.<sup>4</sup>

Sirosis terdapat pada sekitar 80%-90% pasien karsinoma hepatoseluler dan merupakan faktor risiko yang terberat. Risiko dari perkembangan karsinoma hepatoseluler pada pasien-pasien dengan sirosis bervariasi tergantung dengan penyakit yang mendasari dan tergantung secara regional penyakit tersebut. Perkiraan risiko tertinggi selama 5 tahun adalah sirosis dengan HCV (30% di Jepang sementara 17% di negara-negara Barat), diikuti oleh hemokromatosis (21%), sirosis dengan HBV (15% di Asia dan 10% di negara-negara Barat), sirosis karena alkoholik (8%), dan sirosis biliaris (4%).<sup>10</sup>

*Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan *Non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) merupakan penyakit yang umum dijumpai pada negara-negara Barat, dan sekarang penyakit tersebut juga meningkat pada sejumlah wilayah di Asia, seperti Jepang dan Korea. Karsinoma hepatoseluler memiliki kesamaan 2 faktor risiko utama yang juga ditemukan pada NAFLD: obesitas dan diabetes. Pada sebuah studi kasus longitudinal menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara obesitas pada steatosis dan kerusakan hati sekunder yang berhubungan dengan NASH, sebuah kondisi yang dapat menyebabkan sirosis dan karsinoma hepatoseluler itu sendiri, maupun dapat bekerja secara sinergis dengan penyakit lainnya. Meskipun ada variasi etnik, sekitar 90% dari populasi obesitas memiliki perlemakan hati, dari steatosis yang ringan hingga bentuk berat dari NASH, termasuk sirosis. Data epidemiologi tambahan menunjukkan peningkatan risiko secara signifikan pada pasien-pasien diabetes.<sup>10</sup>

Berdasar variasi biologis tumor, ada beberapa variasi fenotip dan genotip dalam karsinoma hepatoseluler yang dapat diprediksi dengan hubungan epidemiologi. Misalnya, tambahan kromosom 8q dan ekspresi berlebihan dari MYC pada pasien karsinoma hepatoseluler telah ditunjukkan lebih signifikan pada karsinoma hepatoseluler yang berhubungan dengan ETOH dan HCV daripada dalam karsinoma hepatoseluler dengan kriptogenik.

### **2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko**

Faktor risiko utama karsinoma hepatoseluler di Indonesia adalah infeksi kronik virus hepatitis B, virus hepatitis C dan sirosis hati oleh berbagai sebab. Risiko juga dipengaruhi oleh ras, jenis kelamin dan umur. Faktor risiko utama

tersebut dihubungkan dengan pemilihan populasi tertentu yang sebaiknya dilakukan surveillan untuk karsinoma hepatoseluler dan berpengaruh terhadap prognosis. Populasi terinfeksi virus hepatitis B yang berisiko tinggi mendapatkan karsinoma hepatoseluler adalah: laki-laki pembawa hepatitis B pada ras Asia setelah berusia 40 tahun, perempuan pembawa hepatitis B ras Asia setelah berusia 50 tahun, pembawa hepatitis B dengan riwayat keluarga karsinoma hepatoseluler, pasien hepatitis B ras negro, sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis B. Populasi terinfeksi virus hepatitis C yang digolongkan berisiko tinggi mendapatkan karsinoma hepatoseluler adalah sirosis hati akibat infeksi virus hepatitis C. Semua sirosis hati apapun penyebabnya mempunyai risiko tinggi untuk mendapatkan karsinoma hepatoseluler.<sup>5</sup> (Tabel 4)

**Tabel 4.** Kelompok berisiko yang perlu mendapatkan pengawasan.<sup>7</sup>

<b>Pembawa Hepatitis B</b>	<b>Sirosis Non-Hepatitis B</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Laki-laki ras Asia berumur &gt; 40 tahun</li> <li>Perempuan ras Asia berumur &gt; 50 tahun</li> <li>Ras Afrika berumur &gt; 20 tahun</li> <li>Semua sirosis dengan pembawa hepatitis B, meskipun telah berhasil diterapi</li> <li>Riwayat keluarga dengan karsinoma hepatoseluler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis C</li> <li>Sirosis alkoholik</li> <li>Hemokromatosis genetik</li> <li>Sirosis biliaris primer</li> <li>Defisiensi Alpha 1-antitripsin</li> </ul>

- 
- Untuk non-sirosis dengan pembawa hepatitis B lainnya, variasi risiko karsinoma hepatoseluler bergantung pada tingkat keparahan dari penyakit hati yang mendasarim dan adanya aktivitas inflamasi saat sekarang atau masa lampau.
  - *Nonalcoholic steatohepatitis* (NASH)
- 

Meskipun bukti karsinogenisitas bahan kimia, dan paparan berpengaruh besar pada hati manusia, hanya 2 bahan kimia yang jelas terbukti bersifat karsinogen bagi hati manusia: aflatoksin dan monomer vinil klorida. Sebelumnya, bahan makanan (misalnya, kacang-kacangan dan biji-bijian), terkontaminasi oleh jamur *Aspergillus flavus*. Jamur ini mencemari makanan yang disimpan dalam waktu lama di lingkungan yang panas atau lembab dan jelas terkait dengan HCC, terutama sebagai kofaktor dengan virus hepatitis B yang terdapat di banyak negara di Afrika dan Asia Tenggara. Hal itu bersifat hepatokarsinogen bagi manusia yang paling kuat yang dikenal dan mendorong terjadinya tumor dengan menyebabkan inaktivasi p53 melalui mutasi GT spesifik pada kodon 249. Monomer vinil klorida menginduksi angiosarkoma pada hewan coba serta pekerja industri manufaktur klorida polivinil.<sup>1</sup>

Pada daerah yang beriklim sedang, alkohol berkaitan dengan karsinoma hepatoseluler, khususnya pada pasien-pasien lanjut usia. Mereka memiliki risiko

40 kali lebih besar terhadap terjadinya karsinoma hepatoseluler di bagian utara Eropa dan Amerika Utara. Alkohol merupakan sebuah co-karsinogen dengan virus hepatitis B. Penanda hepatitis B sangat umum ditemukan pada pasien sirosis alkoholik yang akan berkomplikasi menjadi karsinoma hepatoseluler. Induksi enzim yang diperantarai oleh alkohol dapat meningkatkan konversi dari co-karsinogen menjadi karsinogen, sehingga berkontribusi terhadap proses hepatokarsinogenesis. Alkohol juga dapat meningkatkan karsinogenesis melalui depresi respon imun. Alkilasi DNA yang diperantarai karsinogen akan terganggu oleh alkohol. Perkembangan karsinoma hepatoseluler pada sirosis alkoholik sering juga ditemukan DNA virus hepatitis B yang telah terintegrasi dalam sel hati yang telah berubah ganas. Namun, karsinoma hepatoseluler tetap dapat berkembang pada kelompok alkoholik tanpa riwayat adanya infeksi hepatitis B.<sup>4</sup>

#### **2.1.4 Patogenesis**

Hepatokarsinogenesis dikenal sebagai proses tahapan yang sangat rumit dan hampir setiap jalur yang terlibat dalam proses karsinogenesis akan mempengaruhi derajat pada karsinoma hepatoseluler. Oleh karena itu, tidak ada mekanisme molekuler tunggal yang dominan atau patognomonik pada karsinoma hepatoseluler.<sup>16</sup>

Hepatokarsinogenesis dianggap suatu proses yang berasal dari sel-sel induk hati (namun, peran sel induk hati sebagai sel yang berkembang menjadi karsinoma hepatoseluler masih dalam perdebatan) atau berasal dari sel hepatosit yang matang dan merupakan perkembangan dari penyakit hati kronis yang didorong oleh stres

oksidatif, inflamasi kronis dan kematian sel yang kemudian diikuti oleh proliferasi terbatas / dibatasi oleh regenerasi, dan kemudian remodeling hati permanen.<sup>17</sup>

Mekanisme hepatokarsinogenesis tidak sepenuhnya dipahami . Namun , seperti kebanyakan tumor solid lainnya, pengembangan dan perkembangan kanker hati yang diyakini disebabkan oleh akumulasi perubahan genetik yang mengakibatkan perubahan ekspresi pada gen yang terkait kanker , seperti onkogen atau gen supresor tumor , serta gen lainnya yang terlibat dalam jalur regulasi.<sup>18</sup>

Karsinoma hepatoseluler merupakan salah satu tumor dengan faktor etiologi yang paling dikenal. Karsinoma hepatoseluler umumnya merupakan perkembangan dari hepatitis kronis atau sirosis di mana ada mekanisme peradangan terus menerus dan regenerasi dari sel hepatosit.<sup>18</sup> Cedera hati kronis yang disebabkan oleh HBV, HCV, konsumsi alkohol yang kronis, steatohepatitis alkohol, hemokromatosis genetik, sirosis biliaris primer dan adanya defisiensi  $\alpha$ -1 antitrypsin menyebabkan kerusakan hepatosit permanen yang diikuti dengan kompensasi besar-besaran oleh sel proliferasi dan regenerasi dalam menanggapi stimulasi sitokin. Akhirnya, fibrosis dan sirosis berkembang dalam pengaturan *remodelling* hati secara permanen, terutama didorong oleh sintesis komponen matriks ekstraseluler dari sel-sel stellata hati.<sup>17</sup>

Dalam lingkungan yang bersifat karsinogenik, perkembangan nodul hiperplastik dan displastik akan segera menjadi kondisi pre-neoplastik. Namun, diduga akumulasi dari berbagai peristiwa molekuler yang berurutan pada berbagai tahap penyakit hati ( jaringan normal hati , hepatitis kronis , sirosis , nodul hiperplastik dan displastik dan kanker ) hanya dipahami secara parsial saja.

Patogenesis secara molekuler dari karsinoma hepatoseluler melibatkan genetik atau terjadi penyimpangan epigenetik yang berbeda dan terdapat perubahan dalam beberapa jalur sinyal yang mengarah pada heterogenitas penyakit dalam hal biologis dan perilaku klinis. Bukti saat ini menunjukkan bahwa dalam hepatokarsinogenesis, terdapat dua mekanisme utama yang terlibat, yaitu sirosis dan yang berhubungan dengan regenerasi hati setelah adanya kerusakan hati kronis yang disebabkan oleh beberapa faktor (infeksi hepatitis, toksin atau gangguan metabolisme), serta adanya sejumlah mutasi DNA yang menyebabkan gangguan dari keseimbangan onkogenesis-onkosupresor dari sel yang mengarah ke perkembangan sel-sel neoplastik. Beberapa jalur penting dari sinyal seluler telah diamati menjadi bagian dari keterlibatan onkogenetik pada karsinoma hepatoseluler. Jalur sinyal utama pada karsinoma hepatoseluler adalah RAF / MEK / ERK , PI3K/AKT/mTOR , NTB /  $\beta$  - catenin , IGF , HGF / c-MET dan faktor pertumbuhan yang mengatur sinyal angiogenik.<sup>17</sup>

Hepatokarsinogenesis dimulai pada lesi pre-neoplastik seperti nodul makroregeneratif, nodul displastik *low-grade* dan *high grade*. Percepatan proliferasi hepatosit dan pengembangan populasi hepatosit monoklonal terjadi pada semua kondisi pre-neoplastik. Akumulasi perubahan genetik dalam lesi pre-neoplastik diyakini mengarah terjadinya karsinoma hepatoseluler. Perubahan genom yang terjadi secara acak akan terakumulasi dalam hepatosit yang displastik dan hepatosit pada karsinoma hepatoseluler. Meskipun perubahan genetik dapat terjadi secara bebas dari kondisi etiologi, beberapa mekanisme molekuler lebih sering berkaitan dengan etiologi spesifik.<sup>18</sup>

### 2.1.5 Perjalanan Alamiah (*Natural History*)

Mekanisme perkembangan karsinoma hepatoseluler berbeda-beda sesuai dengan penyakit yang mendasarinya. Infeksi HBV dapat menyebabkan karsinoma hepatoseluler tanpa melalui sirosis, meskipun sebagian besar pasien dengan karsinoma hepatoseluler yang terkait HBV memiliki penyakit sirosis. Sebaliknya, karsinoma hepatoseluler yang terkait HCV hampir selalu terjadi fibrosis lanjut atau sirosis.<sup>19</sup>

Hepatokarsinogenesis pada pasien dengan sirosis diawali dengan perkembangan nodul displastik (DN).<sup>20</sup> Nodul yang berhubungan dengan sirosis hati secara histologis dibagi menjadi 6 kategori berdasarkan klasifikasi oleh Kelompok Studi Kanker Hati di Jepang: nodul regenerasi yang besar, hiperplasia adenomatosa (AH), AH atipikal, karsinoma hepatoseluler tahap awal, karsinoma hepatoseluler yang berdiferensiasi baik, dan karsinoma hepatoseluler yang berdiferensiasi sedang atau buruk (yang disebut juga karsinoma hepatoseluler klasik). Klasifikasi lain berdasarkan *International Working Party of the World Congress of Gastroenterology* pada tahun 1995, nodul karsinoma hepatoseluler dibagi menjadi 2 kategori, yaitu nodul displastik (DNs), dan karsinoma hepatoseluler.<sup>14</sup>

DNs adalah nodul displastik dari hepatosit yang memiliki diameter minimal 1 mm dengan displasia namun kriteria histologisnya tanpa tanda-tanda keganasan. Dibagi menjadi 2 subtipe, yaitu *Low-grade Dysplastic Nodules* (LGDN) yang merupakan sebuah nodul dengan atipia ringan, dan *High-grade Dysplastic Nodule* (HGDN) yang merupakan sebuah nodul dengan atipia sedang namun tidak cukup

untuk mendiagnosis adanya suatu keganasan.<sup>14</sup> *Transforming growth factor- $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ ) dan *Insulin-like growth factor 2* (IGF-2) adalah salah satu mediator yang mempercepat proliferasi hepatosit selama fase ini.<sup>20</sup>

Di sisi lain, karsinoma hepatoseluler didefinisikan sebagai neoplasma ganas terdiri dari sel-sel dengan diferensiasi hepatoseluler.<sup>14</sup> Selama periode lanjutan selama 2 tahun, sekitar sepertiga dari HGDN akan berubah menjadi karsinoma hepatoseluler, dan pada 5 tahun risiko karsinoma hepatoseluler meningkat menjadi 81%.<sup>21</sup> Untuk membedakan antara HGDN dan karsinoma hepatoseluler merupakan hal yang sulit, karena ahli patolog yang berbeda mungkin mengklasifikasikan lesi yang sama dengan klasifikasi yang berbeda. Identifikasi invasi stroma adalah kunci untuk mengidentifikasi transisi ini.<sup>22</sup> Karsinoma hepatoseluler tahap awal (yaitu 2 cm atau lebih kecil) biasanya bernodul dan berdiferensiasi baik. Ketika penyakit ini berkembang, terjadi invasi vaskular mikroskopis, kemudian terjadi invasi intrahepatik dan akhirnya menyebar secara sistemik, biasanya pada tahap ini tumor telah mencapai diameter sekitar 3 cm. Pada perkembangan lebih lanjut, tumor dapat meluas ke pembuluh darah hati yang lebih besar, paling sering adalah sistem portal, tetapi juga vena hepatica. Setelah ini terjadi, pengobatan kuratif tidak memungkinkan.<sup>23</sup>

### 2.1.6 Manifestasi Klinik

Karsinoma hepatoseluler secara klasik muncul dan tumbuh secara asimtomatik, sehingga ketika ditemukan sudah merupakan perkembangan tahap lanjut. Manifestasi klinis dari karsinoma hepatoseluler umumnya sangat bervariasi dan berhubungan dengan sejauh mana luas kanker ini pada hati saat didiagnosis.<sup>15</sup>

Pada area dengan angka insidensi rendah, penyakit ini cenderung lebih berbahaya dan sering muncul sebagai keadaan memburuknya kesehatan pada pasien dengan sirosis. Nyeri perut kanan atas dapat terjadi pada 50-70% kasus dan pada beberapa pasien terlihat massa pada abdominal.<sup>3</sup> Pasien dengan sirosis hati cenderung memiliki toleransi yang rendah terhadap infiltrasi sel ganas dalam hati sehingga muncul tanda-tanda spesifik dan gejala dekompensasi hati seperti ikterus, ensefalopati, dan edema pada tubuh. Asites, perdarahan varises atau temuan lain yang sesuai dengan hipertensi portal dapat menunjukkan adanya invasi sel ganas karsinoma hepatoseluler ke dalam sistem portal.<sup>15</sup> Asites ditemukan pada setengah dari seluruh jumlah pasien di mana kadar protein sangat tinggi dan ditemukan sel ganas. Jika ruptur dapat menjadi haemo-peritoneum sehingga pasien merasakan nyeri perut yang luar biasa.<sup>29</sup>

Pasien dengan karsinoma hepatoseluler non-sirosis biasanya memiliki gejala yang berbeda, seperti yang biasa terlihat di Afrika sub-Sahara dan daerah dengan angka insiden tinggi lainnya. Tumor mereka sering dibiarkan tumbuh dengan sedikit retriksi. Gejala yang menyertai biasanya berhubungan dengan keganasan yang sudah berlangsung lama dan gejala karena adanya pertumbuhan tumor termasuk malaise, anoreksia, penyusutan otot, nyeri perut kuadran kanan

atas, dan adanya distensi perut.<sup>15</sup> Rasa nyeri bersifat konstan, seringkali terasa sangat hebat dan kadang memburuk setelah makan. Pembesaran atau distensi perut akibat adanya pembesaran hati dengan atau tanpa asites.<sup>3</sup>

Ikterus biasanya terjadi pada 50% dari seluruh pasien dengan karsinoma hepatoseluler. Ketika ditemukan pasien dengan ikterus, maka sangat penting untuk membedakan penyebabnya apakah karena insufisiensi parenkim hati atau karena obstruksi biliaris.<sup>26,27</sup> Ikterus karena gagal hati tidak dapat diterapi dan harapan hidupnya sangat kecil hanya beberapa minggu, sebaliknya jika ikterus karena obstruksi biliaris biasanya dapat diterapi secara paliatif maupun kuratif.<sup>24,25</sup>

Gejala pada saluran pencernaan seperti anoreksia, perut kembung, serta konstipasi atau diare biasanya terjadi karena adanya kolestasis atau adanya produksi zat-zat aktif, seperti prostaglandin, yang dihasilkan oleh tumor.<sup>4</sup>

Pada kasus yang sangat jarang pada karsinoma hepatoseluler (<5%) didapati sindroma paraneoplastik yang merupakan efek hormonal serta imunitas dari tumor.<sup>31</sup> Peningkatan efek sistemik telah dilaporkan sejak pertama kali ditemukan adanya hipoglikemia akibat karsinoma hepatoseluler sejak tahun 1929 (Tabel 5). Mungkin kejadian ini sangat jarang tetapi penting untuk diketahui untuk mengenal diagnosis dini dari tumor dan bermanfaat untuk terapi membantu meredakan gejala.<sup>3</sup>

**Tabel 5.** Manifestasi sistemik pada karsinoma hepatoseluler.<sup>3</sup>

<b>Clinical</b>	<b>Laboratorium</b>
Eritrositosis	Hiperlipidemia
Hiperkalsemia	Disfibrinogenima
Hipoglikemia	Cryofibrinogemia
Pubertas yang lebih awal	Variasi alkalin fosfatase
Feminisasi	$\alpha$ -fetoprotein
Sindroma Karsinoid	Protein pengikat vitamin B <sub>12</sub>
<i>Hiperthropic pulmonary</i>	<i>Carcino-embryonic antigen</i>
<i>osteoarthritis</i>	
<i>Porphuria cutanea tarda</i>	Prolil hidroksilase

Manifestasi sistemik atau sindroma paraneoplastik yang paling penting adalah hipoglikemia dan hiperkalsemia.<sup>7</sup> Hipoglikemia dapat ditemukan pada 30% pasien.<sup>4</sup> Pasien dengan hipoglikemia dapat dibagi menjadi 2 kategori, yaitu tipe A merupakan tipe yang paling sering pada pasien dengan tumor yang berdiferensiasi buruk dan anoreksia serta adanya penurunan berat badan drastis. Hipoglikemia biasanya terjadi sebagai gejala terminal dan mudah dikontrol. Hal ini diakibatkan karena sedikitnya jumlah jaringan hati yang berfungsi normal untuk menjaga sintesis glukosa. Sedangkan pada pasien dengan tipe B, hipoglikemia terjadi ketika pasien berada pada kondisi yang baik dengan tumor berdiferensiasi baik. Biasanya pasien dengan tipe B kesulitan untuk menjaga

kadar glukosa darah, meskipun sudah mengonsumsi diet tinggi karbohidrat, kortikosteroid dan diazoxide.<sup>3</sup>

Pada pasien dengan hiperkalsemia biasanya dikarenakan adanya pseudo-hiperparatiroidisme. Sel tumor yang mengandung zat menyerupai parathormon sehingga kadar parathormon dalam serum meningkat.<sup>30</sup>

## **2.1.7 Diagnosis**

### **2.1.7.1 Pemeriksaan Laboratorium**

Temuan pada pemeriksaan laboratorium pada karsinoma hepatoseluler sering tidak ditemukan adanya keabnormalan. Enzim aspartat aminotransferase (AST) dan alanin aminotransferase (ALT) biasanya masih dalam batas normal atau mengalami hanya sedikit peningkatan. Alkaline fosfatase (AP) dan  $\gamma$ -glutamyltransferase sering ditemukan abnormal, tetapi peningkatannya tidak melebihi 2 atau 3 kalinya. Enzim laktat dehidrogenase (LDH) dapat meningkat pada pasien dengan metastasis hati, khususnya yang berasal dari hematogen.<sup>1</sup>

Tes laboratorium yang cukup spesifik pada kasus karsinoma hepatoseluler adalah kadar  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) dalam serum yang meningkat pada 70-90% pasien karsinoma hepatoseluler.<sup>1</sup> Kadar AFP dapat dijadikan pendekatan diagnostik pada karsinoma hepatoseluler jika kadarnya sangat tinggi ( $> 1000$  mg/ml) atau ketika kadarnya meningkat.<sup>32</sup> Namun pada saat ini terbukti AFP memiliki spesifitas maupun sensitifitas yang tidak cukup tinggi untuk mendukung diagnosis karena AFP juga meningkat pada keganasan lain diluar karsinoma hepatoseluler.<sup>5</sup>

Selain  $\alpha$ -fetoprotein, tumor marker lainnya yang berhubungan dengan karsinoma hepatoseluler adalah *carcinoembryonic antigen* (CEA). CEA akan meningkat pada hampir seluruh bentuk penyakit hati kronis dan memiliki kadar yang tinggi pada metastasis tumor pada hati. CEA ini berguna dalam mendiagnosis karsinoma hepatoseluler meskipun kadarnya meningkat hanya pada 60% kasus.<sup>32</sup>

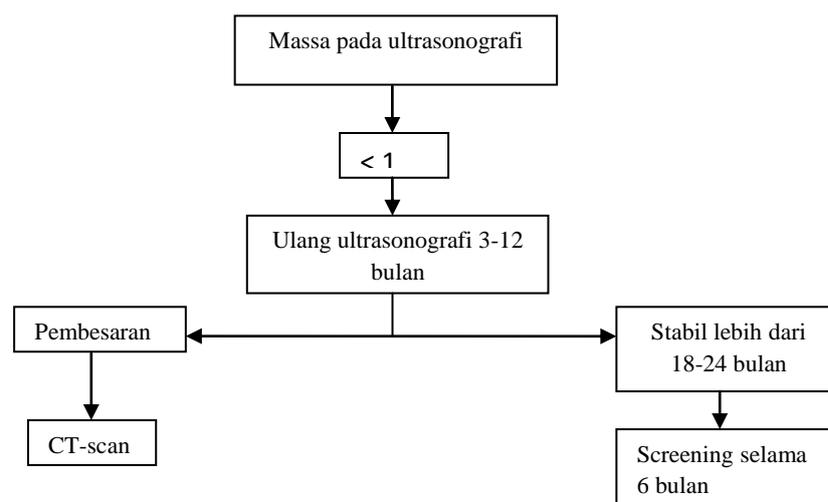
#### **2.1.7.2 Pencitraan**

*Imaging study* yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis karsinoma hepatoseluler adalah pemeriksaan *Multidetector CT scan* atau MRI yang diperkuat dengan kontras. Ultrasonografi konvensional tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis karsinoma hepatoseluler kecuali untuk mendeteksi adanya nodul ketika dilakukan *surveillance*. Demikian juga ultrasonografi dengan kontras tidak cukup akurat untuk menegakkan diagnosis karsinoma hepatoseluler.<sup>5</sup>

Ciri khas pada karsinoma hepatoseluler adalah *enhanced* pada fase arterial dan *washout* pada fase vena.<sup>5</sup> Dasar fisiologis dari fenomena ini adalah bahwa karsinoma hepatoseluler diberi pasokan nutrisi oleh darah arteri. Dengan demikian, selama fase arteri, sel hati disuplai oleh arteri dan vena portal, sedangkan sel tumor hanya mendapat pasokan nutrisi dari darah arteri. Darah pada vena porta di hati akan mengencerkan agen kontras. Namun hal tersebut tidak terjadi pada tumor, sehingga tumor akan menunjukkan konsentrasi yang lebih tinggi dari kontras sehingga terlihat lebih terang daripada hati di sekitarnya. Selama fase vena, sel hati diberi makan oleh darah portal yang mengandung kontras, dan darah arteri yang tidak lagi berisi kontras. Tumor mendapat pasokan

nutrisi dari darah arteri yang juga tidak memiliki agen kontras. Dengan demikian, sel hati akan menjadi lebih terang dari lesi, atau, dalam istilah lain pada lesi akan menunjukkan fenomena *washout* kontras.<sup>7</sup>

Nodul dengan lesi < 1 cm pada ultrasonografi, khususnya pada sirosis hati, memiliki kemungkinan yang kecil untuk menjadi karsinoma hepatoseluler.<sup>33</sup> Bahkan kemungkinan adanya keganasan berkurang jika lesi tersebut tidak menunjukkan penyerapan kontras secara dinamis.<sup>34</sup> Meskipun jika CT atau MRI menunjukkan adanya vaskularisasi arteri, daerah ter-vaskularisasi tersebut kemungkinan tidak sesuai dengan focus karsinoma hepatoseluler.<sup>35,36</sup> Walaupun begitu, kemungkinan untuk menjadi ganas kapan saja masih tinggi.<sup>37,38</sup> Sehingga, nodul ini perlu ditindaklanjuti secara teratur tiap beberapa bulan untuk dapat mendeteksi pertumbuhan perubahan menjadi ganas dan diperiksa tiap 3-6 bulan. Jika setelah lebih dari 1 atau 2 tahun tidak ada pertumbuhan maka dapat dikatakan bahwa lesi tersebut bukan merupakan karsinoma hepatoseluler.<sup>5,7</sup> (Gambar 1)



**Gambar 1.** Alur pemeriksaan jika diameter nodul < 1 cm.<sup>7</sup>

Jika nodul berdiameter lebih dari 1 cm, harus ditindaklanjuti dengan pemeriksaan MDCT 4 fase atau MRI yang diperkuat dengan kontras, diagnosis dianggap tegak bila dijumpai gambaran nodul hipervaskular pada fase arterial diikuti dengan washout pada fase vena. Bila gambaran tidak khas, misalnya nodul hipvaskular, sebaiknya diulang dengan modalitas pencitraan yang ke-2.<sup>5</sup>

### **2.1.7.3 Biopsi**

Biopsi dapat dipertimbangkan sebagai pengganti pemeriksaan *imaging* kedua dengan tetap mempertimbangkan kemungkinan penyebaran melalui jalan jarum biopsy. Walaupun beberapa pusat penelitian penyakit hati, misalnya JSH masih menganjurkan kombinasi antara faktor risiko, seromarker tumor dan MDCT/MRI, penegakkan diagnosis tetap bersandar pada gambaran *imaging* dengan MDCT/MRI atau biopsy nodul jika diperlukan. Banyak pusat penelitian penyakit hati yang sangat menghindari biopsi.<sup>5</sup>

### **2.1.8 Pengelolaan**

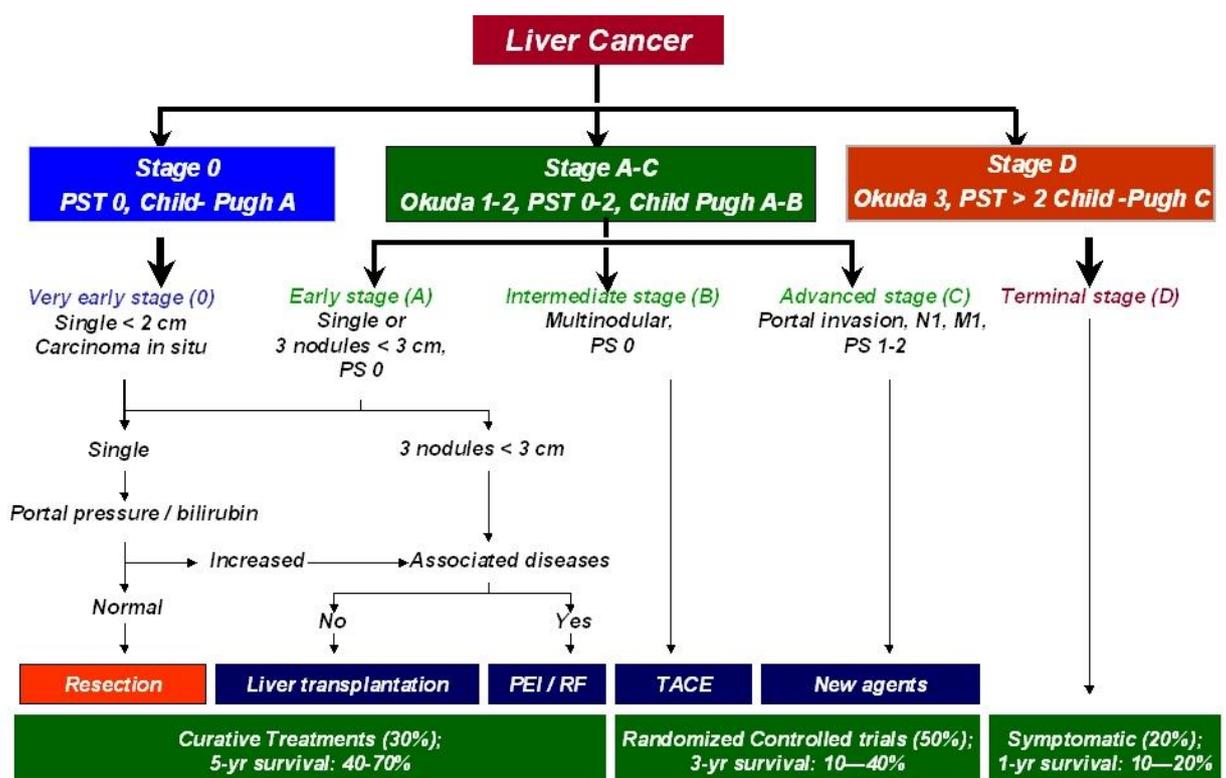
Terdapat beberapa modalitas pengelolaan karsinoma hepatosleuler. Pada dasarnya modalitas tersebut dapat dibagi menjadi modalitas yang bertujuan untuk kuratif, paliatif, dan suportif. Pemilihan pengelolaan didasarkan pada penyakit hati yang mendasari, status kapasitas fungsi hati, status fisik pasien, ukuran dan jumlah nodul. *Staging system* tersebut sangat penting selain untuk menilai keberhasilan terapi juga berguna untuk menilai prognosis.<sup>5</sup>

Beberapa *staging system* yang dikenal saat ini adalah klasifikasi TNM, Okuda *Staging*, *The Chinese University Prognostic Index (CUPI)*, *Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)*, *French staging system*, dan *The Barcelona-Clinic*

*Liver Cancer (BCLC) staging* . Klasifikasi TNM bukan merupakan *gold standard*.

Di antara klasifikasi-klasifikasi baru, keberagaman gambaran survival didiskripsikan pada stadium terbaik (*3-year survival* dari 80% hingga 25%) yang merefleksikan bahwa beberapa penelitian termasuk kebanyakan pasien dengan penyakit stadium lanjut, dengan sedikit pasien yang mendapatkan pengelolaan. CUPI, CLIP, dan French Staging System disusun untuk pasien dengan stadium lanjut.<sup>40</sup>

Sistem BCLC merupakan sistem yang banyak dianut saat ini.<sup>5</sup> Sistem BCLC ini telah disahkan oleh beberapa kelompok di Eropa dan Amerika Serikat, dan direkomendasikan sebagai klasifikasi yang terbaik sebagai pedoman pengelolaan, khususnya untuk pasien dengan stadium awal yang bisa mendapatkan terapi kuratif. Sistem ini menggunakan variabel-variabel yang berhubungan dengan stadium tumor, status fungsional hati, status fisik pasien, dan gejala-gejala yang berhubungan kanker. Hubungan antara keempat variabel tersebut akan menggambarkan hubungannya dengan algoritma pengelolaan.<sup>40</sup> (Gambar 2)



**Gambar 2.** Klasifikasi *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* dan jadwal pengelolaan. *PST* adalah Tes Status Performan; *CLT/LDLT*, transplantasi hati cadaver/transplantasi hati dengan donor hidup; *PEI/RF*, injeksi ethanol perkutan/ablasi termal radiofrekuensi; *ttc*, terapi; *yr*, tahun.<sup>40</sup>

Pada *stage 0*, pasien karsinoma hepatoseluler stadium sangat awal merupakan kandidat yang tepat untuk reseksi. Untuk *stage A*, pasien karsinoma hepatoseluler stadium awal mendapatkan terapi radikal (reseksi, transplantasi hati, atau pengobatan perkutan). *Stage B*, pasien dengan stadium menengah dapat dilakukan terapi kemoembolisasi. *Stage C*, pasien dengan stadium lanjut kemungkinan mendapatkan agen baru dalam *randomized controlled trials (RCTs)*. Sedangkan pada *stage D*, pasien dengan stadium akhir akan menerima pengobatan simptomatik.<sup>40</sup>

Klasifikasi Child-Pugh merupakan klasifikasi untuk menilai prognosis pasien sirosis yang akan menjalani operasi, variabelnya meliputi konsentrasi bilirubin, albumin, ada tidaknya asites dan ensefalopati juga status nutrisi.<sup>9</sup> (Gambar 3)

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis			
Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
*Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)			
Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease)			
Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease)			
Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

### **Gambar 3.** Klasifikasi Child-Turcotte-Pugh.<sup>5</sup>

Terapi karsinoma hepatoseluler tergantung dari stadium penyakit dan fungsi hati. Pembedahan merupakan satu-satunya terapi yang mempunyai potensi sembuh. Pada kasus yang terseleksi dengan baik, angka ketahanan hidup dapat mencapai 70%. Reseksi merupakan terapi pilihan bagi penderita karsinoma hepatoseluler tanpa sirosis. Transplantasi hati merupakan pilihan bagi penderita karsinoma hepatoseluler stadium awal yang tidak cocok untuk reseksi (tumor multifokal, sirosis yang disertai disfungsi hati berat).<sup>5</sup>

Ablasi lokal atau ablasi radiofrekuensi biasanya diberikan pada penderita karsinoma hepatoseluler stadium awal yang tidak cocok untuk tindakan pembedahan. Kemudian *transarterial chemoembolization* (TACE) merupakan terapi pilihan bagi penderita karsinoma hepatoseluler stadium menengah yang tidak dapat dilakukan reseksi, tidak ditemukan adanya invasi vaskular maupun penyebaran ekstrahepatik.<sup>5</sup>

Terapi lainnya adalah dengan radiasi internal dengan menggunakan <sup>90</sup>Y-*labelled glass microspheres*. Kemudian terapi medik target molekul dengan cara mengganggu pensinyalan jalur yang melibatkan progresi dan survival sel kanker.<sup>5</sup>

#### **2.1.9 Prognosis**

Sistem BCLC menghubungkan antara stadium dan rekomendasi strategi terapi serta prognosis. Angka ketahanan hidup 3 tahun untuk stadium A (60-75%), stadium B (50%), stadium C (10%) dan stadium D (0%).<sup>5</sup>

Survival terbaik tanpa pengobatan adalah sekitar 65% pada 3 tahun untuk pasien kelas Child-Pugh A dengan tumor tunggal, sedangkan setelah terapi

radikal, survival mencapai 70% pada 5 tahun. Pada perjalanan alami karsinoma hepatoseluler stadium lanjut lebih diketahui. Pada *survival rate* 1 tahun dan 2 tahun pada pasien yang tidak diobati secara random dalam 25 percobaan terkontrol secara acak (RCTs) adalah sekitar 10-72% dan 8-50%. Pasien dalam penelitian ini, merupakan bagian terbaik dari pasien karsinoma hepatosleuler yang tidak dioperasi. Ini menjelaskan adanya perbedaan dibandingkan dengan hasil yang dilaporkan dalam seri retrospektif atau dibandingkan dengan perkiraan survival dikumpulkan dari pendaftar kanker berbasis populasi. Pasien pada tahap terminal memiliki survival kurang dari 6 bulan.<sup>41</sup>

## **2.2 Survival Rate**

### **2.2.1 Definisi**

*Survival rate* atau angka kelangsungan hidup adalah indeks statistik yang merangkum frekuensi dari kemungkinan hasil pada sekelompok pasien di titik waktu tertentu. Kurva *survival* adalah tampilan dari ringkasan pola angka kelangsungan hidup dari waktu ke waktu. Konsep dasarnya sebenarnya sederhana. Sebagai contoh, pada pasien kategori tertentu, seseorang mungkin bertanya berapa proporsi yang memungkinkan hidup pada akhir interval waktu tertentu, misalnya 5 tahun. Semakin besar proporsi yang masih hidup, maka semakin rendah risiko untuk kategori pasien ini. Sementara pada analisis *survival* sedikit lebih rumit daripada kemungkinan kemunculan pertama. Jika seseorang mengukur panjang waktu antara saat pertama kali diagnosis dan kematian atau catatan status vital saat terakhir diamati pada setiap pasien dalam kelompok pasien yang dipilih,

maka ia akan tertarik untuk menggambarkan kelangsungan hidup dari kelompok tersebut sebagai proporsi yang hidup pada akhir periode pengamatan. Pengukuran sederhana ini berguna hanya jika semua pasien diamati dalam jangka waktu yang sama.<sup>39</sup>

Dalam kebanyakan situasi yang sebenarnya, tidak semua anggota kelompok diamati dalam jumlah waktu yang sama. Pasien yang didiagnosis menjelang akhir masa studi lebih memungkinkan untuk hidup setelah kunjungan terakhir sehingga waktunya akan lebih sedikit daripada pasien yang didiagnosis sebelumnya. Meskipun tidak memungkinkan untuk mengikuti pasien tersebut ini seperti lamanya dengan pasien lain, kelangsungan hidup mereka mungkin terbukti menjadi sama panjang atau bahkan lebih lama.

### **2.2.2 Metode Pengukuran**

Ada 2 prosedur dasar yang memungkinkan seseorang untuk menentukan angka kelangsungan hidup kelompok secara keseluruhan, dengan mempertimbangkan baik pengamatan yang tersensor maupun yang tidak tersensor, yaitu metode tabel kehidupan dan metode Kaplan-Meier. Metode tabel kehidupan adalah metode yang pertama yang umumnya digunakan untuk menggambarkan hasil kelangsungan hidup pada pasien kanker, dan kemudian dikenal sebagai metode aktuarial karena kemiripannya dengan kerja yang dilakukan oleh aktuaris dalam industri asuransi. Metode Kaplan-Meier memperkirakan penggunaan waktu kelangsungan hidup individu pada setiap pasien dan metode ini lebih dipilih jika terdapat data yang tersedia.<sup>39</sup>

Metode tabel kehidupan melibatkan pembagian jumlah periode dimana kelompok diamati dalam interval tetap, biasanya bulan atau tahun.<sup>39</sup> Ada enam langkah dalam mempersiapkan seperti metode ini, yaitu :

1. Status vital pasien ( hidup atau mati ) dan penarikan di setiap tahun sejak diagnosis.
2. Jumlah pasien hidup pada setiap awal tahun diperoleh dengan pengurangan dari pasien yang mati secara berturut-turut.
3. Jumlah pasien yang memiliki risiko kematian didasarkan pada asumsi bahwa pasien terakhir hidup selama waktu pengamatan.
4. Proporsi kematian selama setiap tahun ditemukan dengan pembagian.
5. Proporsi yang bertahan hidup tahun, yaitu tahunan diamati tingkat kelangsungan hidup , diperoleh dengan mengurangi proporsi sekarat.
6. Proporsi yang bertahan hidup dari diagnosis sampai akhir setiap tahun yaitu, keseluruhan dari angka kelangsungan hidup yang diamati, merupakan hasil dari kelangsungan hidup tahunan pada tahun tertentu dan tahun-tahun sebelumnya .<sup>40</sup>

Salah satu keuntungan dari metode tabel kehidupan adalah dapat menyediakan informasi tentang perubahan risiko kematian dalam pengamatan dengan interval yang berurutan.<sup>40</sup>

Prosedur yang banyak digunakan untuk menghitung angka kelangsungan hidup dan tersedia dalam program pada computer adalah metode Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958). Metode ini mirip dengan metode aktuarial, tapi bukan mengenai kumulatif angka kelangsungan hidup pada tiap akhir tahun dari

pengamatan, namun merupakan proporsi pasien yang masih hidup dapat dihitung pada interval sesingkat dari keakuratan tanggal pencatatan kematian.<sup>40</sup>