

## **TESIS**

**PERBANDINGAN ANTARA METODE mRECIST, EASL DAN  
qEASL DENGAN KADAR AFP SEBAGAI PARAMETER RESPON  
TUMOR PASCA *LOCAL CHEMOTHERAPY* PADA PASIEN  
*HEPATOCELLULAR CARCINOMA* DERAJAT SEDANG**

**COMPARISON BETWEEN mRECIST, EASL AND qEASL  
METHODS WITH AFP LEVEL AS TUMOR RESPONSE  
PARAMETER AFTER LOCAL CHEMOTHERAPY IN  
INTERMEDIATE STAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA  
PATIENTS**

**I GUSTI BAGUS OKA WIJAYA**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1 (Sp-1)  
DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2024**

**PERBANDINGAN ANTARA METODE mRECIST, EASL DAN  
qEASL DENGAN KADAR AFP SEBAGAI PARAMETER  
RESPON TUMOR PASCA *LOCAL CHEMOTHERAPY* PADA  
PASIE*N HEPATOCELLULAR CARCINOMA* DERAJAT SEDANG**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
Dokter Spesialis-1  
Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Dianjurkan Oleh

**I GUSTI BAGUS OKA WIJAYA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS - 1 (Sp-1)  
DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR 2024**

## LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

### PERBANDINGAN ANTARA METODE mRECIST, EASL DAN qEASL DENGAN KADAR AFP SEBAGAI PARAMETER RESPON TUMOR PASCA LOCAL CHEMOTHERAPY PADA PASIEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA DERAJAT SEDANG

Disusun dan diajukan oleh :

**dr. I Gusti Bagus Oka Wijaya**

Nomor Pokok : C125202003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan  
Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 31 Oktober 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

**dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K)**  
NIP. 19680908 199903 2 002

Pembimbing Pendamping

**dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)**  
NIP. 19820525 200812 2 001

Ketua Program Studi

**dr. Rafikah Rauf, M.Kes., Sp.Rad (K)**  
NIP. 19820525 200812 2 001

Dekan Fakultas

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK**  
NIP. 19680530 199603 2 001

## Pernyataan Keaslian

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. I Gusti Bagus Oka Wijaya

NIM : C125202003

Program Studi : Ilmu Radiologi

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "PERBANDINGAN ANTARA METODE mRECIST, EASL DAN qEASL DENGAN KADAR AFP SEBAGAI PARAMETER RESPON TUMOR PASCA *LOCAL CHEMOTHERAPY* PADA PASIEN *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* DERAJAT SEDANG" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari karya saya terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang dipergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2024

Yang Menyatakan



dr. I Gusti Bagus Oka Wijaya

## Kata Pengantar

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Ida Shang Hyang Widhi Wasa, Tuhan yang maha Esa atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya ilmiah ini yang berjudul **“PERBANDINGAN ANTARA METODE mRECIST, EASL DAN qEASL DENGAN KADAR AFP SEBAGAI PARAMETER RESPON TUMOR PASCA LOCAL CHEMOTHERAPY PADA PASIEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA DERAJAT SEDANG”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis- 1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna, sehingga dengan segala kerendahan hati, saya mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak. Banyak kendala yang menghadang dalam rangka penyusunan karya akhir ini namun juga dapat diselesaikan pada waktunya. Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Nikamtia Latief, Sp.Rad(K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. Dr. dr. Rafikah Rauf, M.Kes, Sp.Rad(K) selaku Sekertaris Komisi Penasehat
3. dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai Anggota Komisi Penasehat
4. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K) sebagai Anggota Komisi Penasehat
5. Dr. dr. A. M. Luthfi Parewangi, Sp.PD-KGEH sebagai Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan, dan bantuan yang telah diberikan mulai dari minat pengembangan terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian, hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala Arah, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK Unhas, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK Unhas dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk

mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rafikah Rauf, M.Kes, Sp.Rad(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Alia Amalia, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku Kepala Instalasi Radiologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, Prof.Dr.dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K), Prof.Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K) (alm), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr. Junus A.B Baan, Sp.Rad(K), Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K), dr. Dario A. Nelwan, Sp.Rad(K), dr. Rosdianah, M.Kes, Sp.Rad (K), dr.Sri Muliati, Sp.Rad, Dr.dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad (K), dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopoli, M.Kes, Sp.Rad (K), dr. St Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Besse Arfiana, Sp.Rad (K), dr. Taufiqqulhidayat, Sp.Rad(K), dr. Zatriani, M.Kes, Sp.Rad serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
3. Direksi beserta seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami dalam menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Terima kasih sebesar-besarnya kepada orang tua dan istri saya yang saya sangat cintai, atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat serta doa tulus yang selama ini telah mengiringi perjalanan saya dalam menempuh pendidikan spesialis.
6. Teman PPDS terbaik angkatan Januari 2021 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

7. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Ida Sang Hyang Widhi senantiasa melimpahkan Rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, Desember 2024



dr. I Gusti Bagus Oka Wijaya



## ABSTRAK

I GUSTI BAGUS OKA WIJAYA. *Perbandingan antara Metode m-RECIST, EASL dan q-EASL dengan Kadar AFP sebagai Parameter Respon Tumor Pascalocal Chemotherapy pada Pasien Hepatocellular Carcinoma Derajat Sedang* (dibimbing oleh Nikmatia Latief, Rafikah Rauf, Firdaus Hamid, Bachtiar Murtala, dan A.M. Luthfi Parewangi).

*Hepatocellular Carcinoma* (HCC) merupakan keganasan hepar yang paling sering dan menjadi kanker peringkat kelima di dunia serta menyebabkan kematian kedua setelah kanker paru. Faktor risikonya berupa infeksi virus, penyakit hati alkoholik, dan nonalkoholik, serta alfatoksin. Diagnosis HCC ditegakkan melalui pemeriksaan radiologis dan kadar *Alpha-Fetoprotein* (AFP). Pada penderita HCC yang tidak dapat direseksi tindakan *local chemotherapy* menjadi pilihan untuk memperbaiki kualitas hidup serta memperpanjang usia pasien. Penelitian ini bertujuan membandingkan metode penilaian respon tumor (m-RECIST, EASL, dan q-EASL) dengan kadar AFP sebagai parameter respon tumor pascatindakan *local chemotherapy*. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain retrospektif potong lintang, dilakukan dari Januari 2021 hingga Juni 2024 di Makassar. Data deskriptif disajikan dalam frekuensi dan persentase. Analisis bivariat menggunakan uji chi-Square, Spearman, dan Pairplot untuk menilai hubungan ukuran tumor dengan kadar AFP. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS v25. Nilai p kurang dari 0.05 dianggap signifikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari total 80 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada studi ini didapatkan korelasi antara metode EASL dan q-EASL dengan kadar AFP ( $P < 0,05$ ) dengan kekuatan cukup dan arah positif; didapatkan metode q-EASL yang tetap berkorelasi positif dengan kadar AFP; dan pola sebaran q-EASL yang paling menyerupai pola sebaran kadar AFP. Disimpulkan bahwa metode penilaian respon tumor paling baik dan linear adalah menggunakan metode q-EASL karena metode ini mengukur volume aktif dan mengabaikan nekrosis. Pengukuran ini dapat digunakan untuk menilai respon tumor pada pasien HCC yang menjalani *local chemotherapy*.

Kata kunci: *hepatocellular carcinoma*, respon tumor, AFP, m-RECIST, EASL, q-EASL





## ABSTRACT

I GUSTI BAGUS OKA WIJAYA. *A Comparison between mRECIST, EASL and QEASL Methods and AFP Level as a Tumor Response Parameter after Local Chemotherapy in Patients with Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma* (supervised by Nikmatia Latief, Rafikah Rauf, Firdaus Hamid, Bachtiar Murtala and A.M. Luthfi Parewangi)

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver cancer, ranking as the fifth most prevalent cancer globally and the second leading cause of cancer-related deaths after lung cancer. Risk factors include viral infections, alcoholic and non-alcoholic liver disease, and aflatoxin exposure. HCC diagnosis typically relies on radiologic imaging and Alpha-Fetoprotein (AFP) levels. For patients with unresectable HCC, local chemotherapy may be used to enhance quality of life and extend survival. This study aims to compare various tumor response assessment methods (mRECIST, EASL, and qEASL) with AFP level as indicators of tumor response following local chemotherapy. This analytical observational study used a retrospective cross-sectional design. It was conducted in Makassar from January 2021 to June 2024. Descriptive data were presented as frequencies and percentages, while bivariate analysis using Chi-Square, Spearman, and Pairplot tests was conducted to evaluate the relationship between tumor size and AFP level. Analysis was performed using SPSS v25 software, with a p-value of less than 0.05 indicating statistical significance. The results show that a total of 80 samples meet the inclusion and exclusion criteria. Findings show a significant correlation between EASL and qEASL methods and AFP level ( $P < 0.05$ ), with a moderate positive correlation. The qEASL method demonstrates a consistent positive correlation with AFP levels, with its distribution pattern most closely matching that of AFP levels. In conclusion, qEASL method is the most effective and linear approach for assessing tumor response as it measures active tumor volume while excluding necrotic tissue. This method may be valuable in evaluating tumor response in HCC patients receiving local chemotherapy.

Keyword: hepatocellular carcinoma, tumor response, AFP, mRECIST, EASL, qEASL



## DAFTAR ISI

|                                                     |      |
|-----------------------------------------------------|------|
| LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR.....                  | iii  |
| PERNYATAAN KEASLIAN.....                            | iv   |
| KATA PENGANTAR.....                                 | v    |
| ABSTRAK .....                                       | viii |
| ABSTRACT .....                                      | ix   |
| DAFTAR ISI .....                                    | x    |
| DAFTAR GAMBAR .....                                 | xii  |
| DAFTAR TABEL.....                                   | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN .....                              | xiv  |
| BAB I.....                                          | 1    |
| 1.1    LATAR BELAKANG .....                         | 1    |
| 1.2    RUMUSAN MASALAH.....                         | 3    |
| 1.3    TUJUAN PENELITIAN .....                      | 4    |
| 1.3.1    TUJUAN UMUM.....                           | 4    |
| 1.3.2    TUJUAN KHUSUS.....                         | 4    |
| 1.4    HIPOTESIS.....                               | 4    |
| 1.5    MANFAAT PENELITIAN .....                     | 4    |
| BAB II.....                                         | 9    |
| 2.1    DEFINISI.....                                | 9    |
| 2.2    ANATOMI.....                                 | 9    |
| 2.3    ETIOLOGI HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)..... | 10   |
| 2.4    DIAGNOSIS .....                              | 12   |
| 2.4.1    ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) .....              | 13   |
| 2.4.2    DIAGNOSIS RADIOLOGI .....                  | 14   |
| 2.4.3    BIOPSI LIVER.....                          | 18   |
| 2.5    DIAGNOSIS BANDING .....                      | 18   |
| 2.6    PENATALAKSANAAN .....                        | 19   |
| 2.6.1    LOCAL CHEMOTHERAPY .....                   | 20   |
| 2.7    PROGNOSIS .....                              | 24   |
| 2.8    METODE PENILAIAN RESPON TERAPI .....         | 25   |
| 2.8.1    RECIST.....                                | 25   |
| 2.8.2    MRECIST.....                               | 26   |
| 2.8.3    EASL.....                                  | 26   |
| 2.8.4    QEASL.....                                 | 27   |

|                          |                                             |    |
|--------------------------|---------------------------------------------|----|
| 2.8.5                    | AFP.....                                    | 29 |
| 2.8.6                    | POLA PENYANGATAN .....                      | 29 |
| BAB III.....             |                                             | 31 |
| 3.1                      | KERANGKA TEORI .....                        | 31 |
| 3.2                      | KERANGKA KONSEP .....                       | 32 |
| BAB IV .....             |                                             | 33 |
| 4.1                      | DESAIN PENELITIAN.....                      | 33 |
| 4.2                      | TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN .....           | 33 |
| 4.3                      | POPULASI PENELITIAN .....                   | 33 |
| 4.4                      | BESAR SAMPEL .....                          | 33 |
| 4.5                      | KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI.....          | 33 |
| 4.6                      | IZIN PENELITIAN DAN ETHICAL CLEARANCE ..... | 34 |
| 4.6.1                    | PROSEDUR PERIJINAN.....                     | 34 |
| 4.7                      | BAHAN DAN ALAT .....                        | 34 |
| 4.8                      | DEFINISI OPERASIONAL DAN VARIABEL.....      | 35 |
| 4.9                      | CARA PENGAMBILAN SAMPEL.....                | 37 |
| 4.10                     | PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA .....          | 38 |
| 4.11                     | ALUR PENELITIAN.....                        | 40 |
| BAB V .....              |                                             | 41 |
| 5.1                      | KARAKTERISTIK SAMPEL .....                  | 41 |
| 5.2                      | DESKRIPSI VARIABEL .....                    | 42 |
| 5.3                      | ANALISIS DATA .....                         | 44 |
| BAB VI .....             |                                             | 50 |
| KETERBATASAN PENELITIAN: | .....                                       | 52 |
| BAB VII.....             |                                             | 54 |
| 7.1                      | KESIMPULAN.....                             | 54 |
| 7.2                      | SARAN.....                                  | 54 |
| DAFTAR PUSTAKA .....     |                                             | 55 |
| LAMPIRAN.....            |                                             | ix |

## DAFTAR GAMBAR

|            |                                                                                                                                 |    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 1.  | Anatomi hepar dengan segmennya berdasarkan Couinaud(13).....                                                                    | 10 |
| Gambar 2.  | Patogenesis Hepatocellular Carcinoma (HCC) (15).....                                                                            | 12 |
| Gambar 3.  | Temuan HCC menggunakan USG.(20) .....                                                                                           | 15 |
| Gambar 4.  | Gambaran khas pencitraan HCC pada pasien berusia 60 tahun dengan sirosis HBV. (20) .....                                        | 16 |
| Gambar 5.  | Laki-laki 50 tahun dengan hepatitis C dan HCC, dengan hasil USG negatif. (22) .....                                             | 17 |
| Gambar 6.  | Klasifikasi Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) dalam penangajan HCC pada berbagai stadium.(5).....                            | 19 |
| Gambar 7.  | Diagram skematik TACE dan TACI.(25) .....                                                                                       | 21 |
| Gambar 8.  | Mekanisme kerja doksorubisin pada HCC. (6) .....                                                                                | 22 |
| Gambar 9.  | Mekanisme kerja cisplatin pada HCC.(7).....                                                                                     | 24 |
| Gambar 10. | Perbandingan cara pengukuran antara RECIST, mRECIST, WHO, EASL, vRECIST dan qEASL dalam menilai respon tumor(30).....           | 28 |
| Gambar 11. | Perbandingan respon tumor antara RECIST, mRECIST, EASL dan qEASL dalam menilai respon tumor paska local chemotherapy(9).....    | 28 |
| Gambar 12. | Contoh penggunaan pengukuran sampel menggunakan RECIST, mRECIST, EASL dan qEASL(9).....                                         | 29 |
| Gambar 13. | Contoh penggunaan Reformat 3D untuk mengukur volume tumor aktif menggunakan metode qEASL.....                                   | 38 |
| Gambar 14. | Visualisasi linearitas distribusi mRECIST, EASL dan qEASL terhadap kadar AFP Pasca Local Chemotherapy Menggunakan Pairplot..... | 48 |

## DAFTAR TABEL

|          |                                                                                                                             |    |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1. | Penelitian sebelumnya yang terkait dengan penelitian ini .....                                                              | 5  |
| Tabel 2. | Karakteristik Sampel Penelitian .....                                                                                       | 42 |
| Tabel 3. | Deskripsi variabel mRECIST, EASL, qEASL dan AFP sebelum dan pada setiap tindakan Local Chemotherapy .....                   | 43 |
| Tabel 4. | Perbandingan metode respon tumor mRECIST, EASL dan qEASL terhadap kadar AFP pasca tindakan Local Chemotherapy.....          | 45 |
| Tabel 5. | Perbandingan korelasi antara metode respon tumor mRECIST, EASL dan qEASL terhadap kadar AFP setelah Local Chemotherapy..... | 47 |



## DAFTAR SINGKATAN

|           |                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------|
| AASLD     | : American Association for the Study of the Liver Diseases     |
| AFLD      | : Alcoholic Fatty Liver Disease                                |
| AFP       | : Alpha-Fetoprotein                                            |
| ASR       | : Age Standardized Rate                                        |
| BCLC      | : Barcelona Clinic Liver Cancer                                |
| CEUS      | : Contrast Enhanced Ultrasound                                 |
| CR        | : Complete Response                                            |
| DCE-MRI   | : Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging         |
| MDCT Scan | : Multi Detector Computed Tomography Scan                      |
| EASL      | : European Association for the Study of the Liver              |
| GRE       | : Gradient Echo                                                |
| HBV       | : Hepatitis B Virus                                            |
| HCC       | : Hepatocellular Carcinoma                                     |
| HCV       | : Hepatitis C virus                                            |
| IV        | : Intra vena                                                   |
| MDCT      | : Multi Detector Computed Tomography                           |
| mRECIST   | : modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumor         |
| MRI       | : Magnetic Resonance Imaging                                   |
| NAFLD     | : Non Alcoholic Fatty Liver Disease                            |
| PD        | : Progressive Disease                                          |
| PR        | : Partial Response                                             |
| qEASL     | : quantitative European Association for the Study of the Liver |
| RECIST    | : Response Evaluation Criteria In Solid Tumor                  |
| SD        | : Stable Disease                                               |
| T1WI      | : T1-Weighted Images                                           |
| T2WI      | : T2-Weighted Images                                           |
| TACE      | : Trans Arterial Chemoembolization                             |
| TACI      | : Trans Arterial Chemoinfusion                                 |
| USG       | : Ultrasonography                                              |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

*Hepatocellular carcinoma* (HCC) merupakan tumor primer pada hepar yang berasal dari hepatosit, merupakan 90% dari tumor primer pada hepar dimana terjadi pada sekitar 85% pasien yang didiagnosis dengan sirosis. (1) HCC merupakan salah satu kanker dengan prevalensi dan insidensi tertinggi di dunia yang pada tahun 2018 mencapai 841.080 kasus sehingga menduduki peringkat kelima kejadian kanker di dunia dan peringkat keempat kanker yang menyebabkan kematian yaitu sebanyak 781.631 kasus kematian merupakan penyebab kematian akibat kanker kedua setelah kanker paru-paru pada pria.(2) HCC di Indonesia masuk 4 besar kasus kanker dengan 18.468 kasus baru di tahun 2018 dan sekitar 18.148 orang diantaranya meninggal dunia.(3) Tingkat kejadian HCC juga dapat dilihat berdasarkan perbandingan jenis kelamin di Indonesia HCC menempati posisi kedua pada pria dengan *Age Standardized Rate* (ASR) 12.4 per 100.000 penduduk dan posisi kedelapan pada wanita dengan ASR 3.7 per 100.000 penduduk.(3) Faktor risiko yang signifikan untuk karsinoma hepatoseluler meliputi hepatitis virus (hepatitis B dan hepatitis C), penyakit hati alkoholik, dan steatohepatitis hati non-alkohol/penyakit hati berlemak non-alkohol dan paparan karsinogenik. HCC terjadi pada 80%-90% pasien dengan sirosis. Insiden tahunan HCC pada pasien dengan sirosis adalah 2-4%. Berdasarkan pedoman yang dikeluarkan American Association of the Study of Liver Disease (AASLD) diagnosis HCC dapat ditegakkan tanpa biopsi liver dengan syarat memenuhi dua kriteria yaitu kadar *Alpha-Feto Protein* (AFP) >400ng/mL dengan hasil radiologi yang patognomonik HCC menggunakan Multi Detector Computed Tomography (MDCT) Scan 3 Fase.(4) AFP merupakan onkofetal glycoprotein yang diekspresikan tubuh saat bayi yang digunakan sebagai tumor marker pada HCC. HCC mengakibatkan sel-sel hepatosit hepar berdiferensiasi buruk sehingga mensekresi AFP untuk mengikat nutrisi ke dalam hepar.

Berdasarkan algoritma dari Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), terdapat berbagai pilihan terapi untuk pasien dengan HCC sesuai dengan derajat beratnya HCC pasien.(5) Pasien dengan stadium awal dapat ditangani dengan ablasi, reseksi, hingga transplantasi, namun pada stadium sedang yang tidak dapat direseksi pilihan terapi mulai terbatas. Tindakan local chemotherapy dapat

dilakukan untuk mengecilkan tumor sebelum nantinya dilakukan reseksi atau tansplantasi hepar maupun untuk memperbaiki kualitas hidup pasien. Pasien dengan advanced stage diterapi dengan terapi sistemik dan terminal stage dengan paliative care. *Local chemotherapy* memainkan peran penting dalam menangani HCC yang tidak dapat direseksi dan dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dibandingkan dengan terapi konservatif.(3) Terdapat 2 tipe local chemotherapy yang dapat dilakukan yaitu Transarterial Chemoembolization (TACE) dan Transarterial Chemoinfusion (TACI). Yang membedakan keduanya adalah pemberian zat embolan yang menutup akses dari pembuluh darah supply tumor sehingga kematian tumor dapat dipercepat.(5) Obat yang digunakan pada tindakan local chemotherapy yang paling umum adalah dengan doxorubicin dan cisplatin. Mekanisme kerja doxorubicin adalah setelah terakumulasi di dalam sel, doxorubicin mencegah perbaikan TOP2A yang dihasilkan DSB dalam DNA, sehingga meningkatkan DSB yang terikat TOP2A, akibat adanya kerusakan DNA, apoptosis diinduksi dan pelepasan sitokrom C dari mitokondria yang menyebabkan aktivasi caspase dan kematian sel. Mekanisme kerja cisplatin, masuk melalui difusi dan jalur  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dan ATPase, merusak DNA dan mengakibatkan stress oksidatif, memicu caspase yang nantinya akan berakibat pada apoptosis sel.(6,7)

Setelah dilakukan *local chemotherapy*, dilakukan pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) scan pasca tindakan. Untuk menilai respon tumor menggunakan ketentuan yang telah ditetapkan. Dalam penilaian respon terapi, terdapat dua cara untuk menilai respon terapi pada pasien dengan HCC, yang pertama penilaian respon secara radiologis yang dinilai berdasarkan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) dan yang kedua menggunakan laboratorium yaitu dengan mengukur kadar (AFP).(8) Metode RECIST yang umumnya digunakan saat ini untuk mengevaluasi respon tumor adalah modified RECIST (mRECIST) dan metode *European Association for the Study of the Liver* (EASL), hal ini dikarenakan kelemahan RECIST standar yang tidak mampu menilai jaringan nekrosis pasca *local chemotherapy*.(8) Modifikasi ini berasal dari pedoman sebelumnya dibuat untuk memungkinkan deteksi respon objektif pada pasien yang mengembangkan nekrosis intratumoural terkait pengobatan substansial tanpa adanya perubahan besar dari diameter tumor.(9) Kadar AFP pasien juga dapat digunakan sebagai tolak ukur keberhasilan terapi, dengan adanya apoptosis pasca dilakukannya *local chemotherapy*, sel hepatosit yang berdiferensiasi buruk berkurang, sehingga

dengan terdapat penurunan setidaknya 20% dari kadar AFP dibandingkan dengan sebelum terapi, dikatakan adanya perbaikan dari HCC. Sehingga dalam hal ini ukuran tumor aktif akan mempengaruhi kadar AFP untuk memantau tumor load pada pasien dengan HCC.(10)

Metode mRECIST dan EASL yang digunakan saat ini adalah metode penilaian tumor 1-Dimensi (D) dan 2-D yang dirasa tidak dapat secara efektif menilai nekrosis tumor yang diakibatkan oleh *local chemotherapy*. Karena tumor tidak tumbuh atau menyusut dimulai dari perifer, namun mengalami perubahan heterogen baik mulai dari perifer maupun sentral yang akan mempengaruhi reliabilitas metode mRECIST atau EASL. Berdasarkan penelitian-penelitian terbaru yang dilakukan diusulkan sebuah metode baru yang dinilai lebih representatif untuk menilai respon tumor pasca dilakukan *local chemotherapy* yaitu metode *quantitative* EASL (qEASL). qEASL menilai tumor secara volumetrik 3-D untuk menilai jaringan tumor pasca *local chemotherapy* dengan menilai tumor yang menyangat aktif dan menghilangkan nekrosis yang diinduksi *local chemotherapy*.(9) Selain itu, berdasarkan beberapa penelitian yang dilakukan dalam menilai respon tumor, qEASL mampu memprediksi kelangsungan hidup lebih baik daripada metode mRECIST dan EASL menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) pada pasien HCC.(9)

RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar memiliki angka rujukan pasien HCC yang cukup tinggi dengan tindakan *local chemotherapy* yang banyak. Penilaian respon tumor yang saat ini yang digunakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo adalah metode mRECIST dimana metode ini dianggap sudah tidak mampu untuk menilai nekrosis yang terjadi akibat *local chemotherapy*, serta hingga saat ini belum pernah ada yang melaporkan perbandingan respon tumor menggunakan EASL dan qEASL di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, oleh sebab itu peneliti ingin membandingkan penilaian respon tumor yang ada (mRECIST, EASL dan qEASL) yang nantinya akan diukur kesesuaian antara ukuran tumor dengan kadar AFP pasca *local chemotherapy* pada pasien HCC derajat sedang.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat kesesuaian hasil penilaian respon tumor menggunakan metode mRECIST, EASL dan qEASL dengan kadar AFP pasca *local chemotherapy* pada pasien HCC derajat sedang di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudiro Husodo, Makassar?

### **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.3.1 TUJUAN UMUM**

Mengetahui perbandingan penilaian respon tumor (mRECIST, EASL dan qEASL) dengan kadar AFP pasca *local chemotherapy* pada pasien dengan hepatocellular carcinoma derajat sedang

#### **1.3.2 TUJUAN KHUSUS**

1. Mengetahui penilaian respon tumor pasca *local chemotherapy* menggunakan metode mRECIST pada pasien HCC derajat sedang
2. Mengetahui penilaian respon tumor pasca *local chemotherapy* menggunakan metode EASL pada pasien HCC derajat sedang
3. Mengetahui penilaian respon tumor pasca *local chemotherapy* menggunakan metode qEASL pada pasien HCC derajat sedang
4. Mengetahui penilaian respon tumor berdasarkan kadar AFP pada pasien HCC derajat sedang
5. Mengetahui perbandingan penilaian respon tumor antara mRECIST, EASL dan qEASL dengan kadar AFP pasca *local chemotherapy* pada pasien HCC derajat sedang

### **1.4 HIPOTESIS**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Terdapat perbedaan antara volume tumor yang diukur menggunakan metode mRECIST, EASL dan qEASL dengan kadar AFP pasca *local chemotherapy* pada pasien HCC derajat sedang dengan metode penilaian respon yang paling sesuai adalah metode qEASL.

### **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang perbandingan penilaian respon tumor menggunakan metode mRECIST, EASL dan qEASL pasca *local chemotherapy* pada pasien HCC derajat sedang.



2. Memberi informasi ilmiah antara perbandingan ukuran tumor menggunakan metode mRECIST, EASL dan qEASL terhadap kadar AFP pasien pasca *local chemotherapy* pada pasien HCC derajat sedang.
3. Memberikan informasi ilmiah tentang penilaian respon tumor yang paling linear dan representatif terhadap kondisi pasien pasca *local chemotherapy* pada pasien HCC derajat sedang.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan menjadi bahan acuan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Tabel 1. Penelitian sebelumnya yang terkait dengan penelitian ini

| Referensi                                                                                                               | Subjek                                                                                                           | Metode                    | Hasil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yan Zhao, Rafael Duran, Wei Bai, Sonia Sahu, Wenjun Wang, Sven Kabus, MingDe Lin, Guohong Han & Jean-François Geschwind | 52 pasien dengan HCC derajat sedang. Menjalani pemindaian CT dengan kontras pada awal dan 4 minggu setelah cTACE | Studi kohort retrospektif | RECIST, mRECIST dan EASL mengidentifikasi perkembangan pada 2 (4%), 1 (2%) dan 1 (2%) pasien, masing-masing, sedangkan qEASL mengidentifikasi 10 (19%) pasien. qEASL adalah satu-satunya metode respons tumor yang mampu memprediksi kelangsungan hidup di antara kelompok respons tumor yang berbeda ( $P < 0,05$ ), sedangkan RECIST, mRECIST dan EASL tidak ( $P > 0,05$ ). Baik EASL maupun qEASL mampu mengidentifikasi responden dan non-responden dan bersifat prediktif terhadap kelangsungan hidup ( $P < 0,05$ ). Analisis multivariat |

|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |                              | <p>menunjukkan bahwa perkembangan adalah prediktor independen dari kelangsungan hidup secara keseluruhan dengan rasio bahaya 1,9 (P = 0,025). Pasien yang menunjukkan perkembangan dengan qEASL memiliki kelangsungan hidup yang secara signifikan lebih pendek daripada mereka yang tidak mengalami perkembangan (7,6 vs. 20,4 bulan, P = 0,012). Analisis multivariat serupa menggunakan RECIST, mRECIST dan EASL tidak dapat dilakukan karena terlalu sedikit pasien yang dikategorikan sebagai penyakit progresif.</p> |
| <p>Luzie A Doemel, Julius Chapiro, Fabian Laage Gaupp, Lynn Jeanette Savic, Ahmet S Kucukkaya, Alexandra Petukhova, Jonathan</p> | <p>29 pasien dengan HCC stadium lanjut yang menerima sorafenib selama sedikitnya 60 hari. Semua pasien menjalani pemeriksaan DCE-MRI awal dan tindak lanjut pada. Respons dinilai menggunakan kriteria 1D RECIST1.1 dan mRECIST. Selain itu,</p> | <p>Analisis retrospektif</p> | <p>Analisis Kaplan-Meier mengungkapkan bahwa stratifikasi pasien di DC (Disease control) vs. DP (disease progression) menurut mRECIST (p=0,0371) dan vqEASL (p=0,0118) berhasil menangkap respons dan OS (overall survival) yang bertingkat, sementara stratifikasi menurut RECIST</p>                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Tefera, Tal Zeevi, MingDe Lin, Todd Schlachter, Ariel Jaffe, Mario Strazzabosco, Timil Patel, dan Stacey M Stein</p> | <p>kuantifikasi 3D berbasis segmentasi dari volume lesi peningkatan absolut (vqEASL) dilakukan pada MRI fase arteri, dan fraksi penyangatan volume tumor total (%qEASL) dihitung. OS dievaluasi menggunakan kurva Kaplan-Meier dengan uji log-rank dan model regresi hazard proporsional Cox.</p>                                                                                                 |                                  | <p>dan %qEASL tidak berkorelasi dengan OS (masing-masing <math>p=0,6273</math> dan <math>p=0,7474</math>). Regresi cox multivariabel mengidentifikasi perkembangan tumor menurut mRECIST dan qEASL sebagai faktor risiko independen dari penurunan OS (masing-masing <math>p=0,039</math> dan <math>p=0,006</math>).</p>                                                                                                                                                  |
| <p>Daniel Rusie, Adriana Mercan Stanciu, Letitia Toma, Elena Laura Iliescu</p>                                          | <p>47 pasien dengan riwayat pribadi infeksi virus hepatitis C, yang didiagnosis dengan berbagai bentuk HCC lebih dari satu tahun setelah mencapai respons virologi berkelanjutan setelah 12 minggu pasca-pengobatan. Pasien dipantau dengan tes fungsi hati, penanda tumor, jumlah sel darah dan profil koagulasi dan menjalani eksplorasi imajiner seperti ultrasonografi abdomen dan, dalam</p> | <p>Studi kohort retrospektif</p> | <p>Studi ini sebagian besar melibatkan pasien sirosis, dengan HCC multinodular sebagai pola yang dominan. Semua pasien memiliki kadar alfa-fetoprotein lebih dari 100 ng/ml, dengan nilai yang sangat bervariasi, sesuai dengan dimensi tumor. Sebagian besar pasien memiliki Skor Beban Tumor kisaran sedang, variabel yang juga berkorelasi dengan ukuran nodul. Studi ini menemukan korelasi signifikan antara alfa-fetoprotein serum dan ukuran tumor pada pasien</p> |

|  |                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                           |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | kasus tertentu, tomografi terkomputerisasi/pencitraan resonansi magnetik. Beban tumor dinilai dengan skor beban tumor dan kriteria seven-eleven. |  | HCC. Alfa-fetoprotein juga berkorelasi baik dengan Skor Beban Tumor dan tetap menjadi alat diagnostik dan prognostik yang sangat penting bagi pasien HCC. |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi**

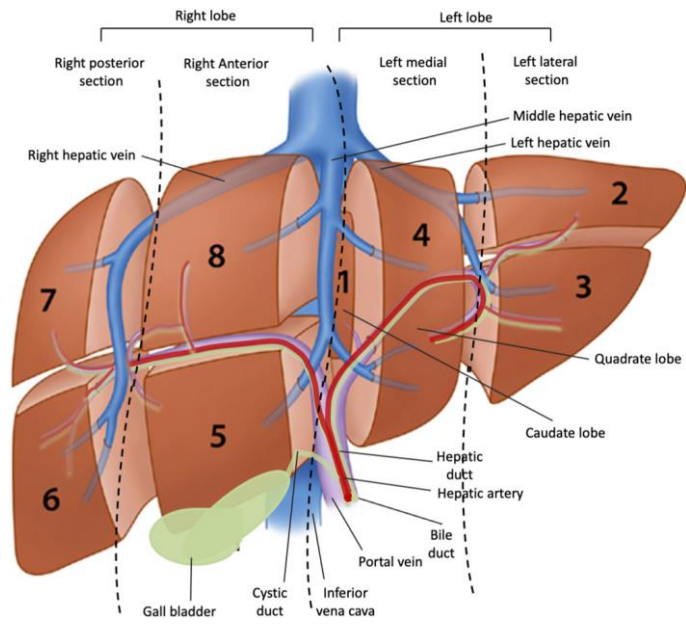
Karsinoma hepatocellular atau dikenal juga dengan sebutan hepatoma atau HCC didefinisikan sebagai proses keganasan yang terjadi pada liver diperkirakan berasal dari perkembangan sel-sel utama hepar atau yang disebut hepatosit. HCC merupakan temuan keganasan paling sering pada liver dimana dilaporkan sekitar 75% dari seluruh kasus keganasan liver merupakan HCC.(11,12)

#### **2.2 Anatomi**

Hepar adalah organ dalam terbesar sekaligus kelenjar terbesar di tubuh manusia. Hepatosit, duktus biliaris, dan pembuluh darah hepatic merupakan komponen utama hepar. Hepatosit membentuk hampir 80% hati. Hepatosit dan sinusoid membentuk lobulus, yang dianggap sebagai unit fungsional organ ini. Hepar terletak pada bagian kanan atas perut. Sistem pembuluh darah hepatic terdiri dari arteri hepatica, vena hepatica dan vena porta. Arteri hepatica membawa darah dari aorta ke hati, vena hepatica mengalirkan darah terdeoksigenasi dari hepar ke vena cava inferior, dan vena porta membawa darah yang mengandung nutrisi yang telah dicerna dari saluran pencernaan, limpa dan pankreas ke hepar.(13)

Berdasarkan klasifikasi Couinaud, hepar dibagi menjadi delapan segmen yang independen secara fungsional, masing-masing memiliki aliran masuk, aliran keluar dan drainase limfatik sendiri, seperti ditunjukkan pada Gambar 1. Menurut Bismuth, segem IV kadang-kadang dibagi menjadi segmen IVa dan IVb. Segmen I terletak di posterior dan tidak terlihat pada irisan coronal. Setiap segmen memiliki aliran keluar vaskular melalui vena hepatica. Vena hepatica tengah membagi hati menjadi lobus kanan dan kiri, vena hepatica kanan membagi membagi segmen anterior dan posterior. Ligamentum falciformis membagi lobus kiri menjadi medial dan lateral, vena porta membagi segmen atas dan bawah.(13)





Gambar 1. Anatomi hepar dengan segmennya berdasarkan Couinaud(13)

### 2.3 Etiologi Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Beberapa penyebab dari HCC diantaranya adalah(12):

#### a. Virus

Infeksi kronis oleh virus hepatitis B (HBV) dan virus hepatitis C (HCV) adalah faktor risiko yang terkait dengan HCC. Mekanisme terkait virus yang mendorong hepatokarsinogenesis bersifat kompleks dan menyebabkan sirosis hepar, yang berkembang menjadi HCC pada 80-90% kasus.(14) HBV adalah virus DNA sirkular beruntai ganda, yang termasuk dalam genus Avihepadnavirus dari keluarga Hepadnaviridae. Infeksi HBV menyumbang 75-80% kasus HCC oleh sebab virus dan menginfeksi lebih dari 240 juta orang diseluruh dunia.(12) HCV adalah virus RNA beruntai tunggal yang tidak terintegrasi milik genus Hepacivirus dari keluarga Flaviviridae. HCV menginfeksi lebih dari 57 juta orang di seluruh dunia dan menyumbang 10-20% kasus HCC akibat virus.(12,14) HCV menunjukkan kecenderungan yang tinggi (60-80%) untuk menginduksi infeksi kronis dan menyebabkan sirosis hepar 10-20 kali lipat lebih tinggi daripada HBV. Jalur angiogenik yang diaktifkan oleh HCV selanjutnya mendorong transformasi keganasan hepatosit dan mempercepat perkembangan HCC.(14)

b. Metabolik

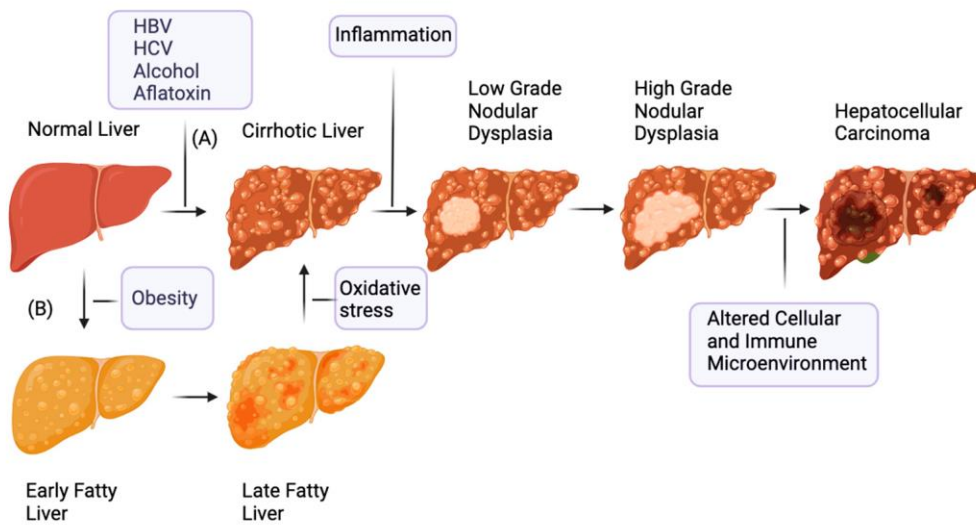
Diabetes melitus, salah satu komponen dari sindrom metabolik telah terbukti menyebabkan sekitar 7% dari kasus HCC di seluruh dunia.(12) Kondisi patofisiologis seperti hiperglikemia, hiperinsulinemia, resistensi insulin, dan aktivasi jalur pensinyalan faktor pertumbuhan seperti insulin, memberikan hubungan yang kuat untuk diabetes menjadi faktor resiko dalam patogenesis HCC. Ditunjukkan bahwa peningkatan oksigen reaktif, disregulasi adipokin, remodeling jaringan adiposa, perubahan mikrobiota usus dan disregulasi mikro RNA meningkatkan risiko relatif HCC pada pasien dengan obesitas. Obesitas menjadi salah satu faktor risiko *non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) yang juga merupakan faktor resiko HCC.(14)

c. Alkohol

*Alcoholic fatty liver disease* (AFLD) yang dikaitkan akibat konsumsi alkohol berlebihan yang menyebabkan cedera hepar oleh penumpukan lemak, peradangan dan jaringan parut yang mengarah ke HCC. Secara global, peningkatan prevalensi AFLD menjadi kontributor yang signifikan terhadap HCC dimana terhitung sebesar 30% dari kasus.(12) Konsumsi alkohol berlebihan (lebih dari 14 minuman per minggu pada laki-laki dan 7 minuman per minggu pada wanita) meningkatkan resiko AFLD. Tingkat ambang batas asupan alkohol yang menyebabkan efek hepatotoksik bervariasi tergantung jenis kelamin, etnis, dan genetika.(14)

d. Aflatoksin

Selain virus hepatitis, karsinogen kimiawi juga berperan sebagai etiologi HCC. Paparan karsinogen termasuk aflatoksin, merokok, vinyl klorida, arsenik dan berbagai bahan kimia lainnya baik secara independen maupun kombinasi dengan virus yang mengakibatkan kerusakan DNA, sehingga menginduksi sirosis hepar yang beresiko berkembang menjadi HCC.(12) Aflatoksin adalah karsinogen hepar yang diproduksi oleh jamur *aspergillus*, yang ditemukan mencemari bahan makanan seperti kacang tanah, jagung, dan kedelai yang disimpan dalam kondisi lembab. Mikrotoksin ini menginduksi mutasi pada gen penekan tumor p53 dan menyebabkan pertumbuhan sel hepar tanpa hambatan yang dapat memicu terjadinya HCC.(14)



Gambar 2. Patogenesis Hepatocellular Carcinoma (HCC) (15)

## 2.4 Diagnosis

AASLD yang didirikan pada tahun 1950 memberikan rekomendasi yang didukung data untuk skrining, diagnosis, stadium, dan pengobatan HCC. Guideline AASLD adalah sebagai berikut: skrining rutin direkomendasikan pada pasien dengan resiko tinggi (pasien dengan penyakit liver kronis). Skrining awal dilakukan dengan USG abdomen dengan interval 6 bulan. Jika terdapat nodul dengan ukuran <1cm, dilakukan evaluasi tiap 3 bulan yang dilanjutkan hingga 2 tahun. Nodul >1cm dilanjutkan dengan pemeriksaan MDCT multifasik atau MRI multifasik. Jika lesi meragukan, maka dapat dilakukan biopsi. Jika biopsi tidak definitif, dapat dilakukan ulang 3-6 bulan kemudian, atau jika hasil pemeriksaan mengkonfirmasi HCC.(4)

Karena penggunaan biopsi yang dinilai invasiv, AASLD memperbaharui metode yang digunakan sehingga klinisi dapat mendiagnosis HCC pada pasien dengan sirosis hepatis jika terdapat lesi dengan diameter >20mm yang menunjukkan pola penyangatan khas dari HCC dengan dua dari empat modalitas radiologi yaitu MDCT multifasik, MRI multifasik atau *Dynamic Contrast Enhanced-MRI (DCE-MRI)*, Angiografi dan atau *Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS)* atau dengan 1 modalitas radiologi disertai peeningkatan kadar serum Alpha-Feto protein (AFP) lebih dari 400 ng/mL. Yang dimana metode non invasif ini direvisi pada tahun 2005 oleh AASLD. (4)

### 2.4.1 Alpha-Fetoprotein (AFP)

AFP adalah glikoprotein onkofetal yang terdiri dari rantai polipeptida tunggal yang terdiri dari sekitar 600 asam amino dan hampir 4% karbohidrat. Dengan berat molekul 67500 dalton, ia adalah protein bermuatan negatif dengan titik isoelektrik pH 4,57 dan menampilkan beberapa isomer muatan melalui elektroforesis gel agarosa. Selama trimester pertama, AFP terutama diproduksi oleh *yolk sac*. Kemudian pada minggu ke-11-12, AFP dominan diproduksi oleh hepar dan sejumlah kecil diproduksi saluran gastrointestinal janin. AFP dalam serum janin dapat dideteksi sedini 29 hari setelah pembuahan dan mencapai nilai puncaknya sebesar  $3,0 \times 10^6$  ng/mL pada minggu ke-14 kehamilan. Kadar AFP menurun menjadi  $2,0 \times 10^5$ – $3,0 \times 10^5$  ng/mL pada minggu ke-32 dan selanjutnya menurun lagi menjadi 20-120 ng/mL pada saat kelahiran. Pada usia enam bulan, kadar AFP serum kira-kira 30 ng/mL. Setelah itu, kadar AFP dapat dideteksi antara 3 dan 15 ng/mL pada usia dewasa.(16)

Pada kasus HCC, sel hepatosit yang berdiferensiasi buruk berubah fungsinya sehingga memproduksi AFP dalam jumlah tinggi. Serum AFP dapat dibedakan menjadi 3 isoform utama dengan reaktivitas berbasis elektroforesis terhadap lektin tertentu. Berdasarkan kapasitas pengikatan AFP terhadap lens culinaris agglutinin (LCA), tiga jenis glikoform AFP yang terpisah dapat diidentifikasi dengan Western blotting. Ketiga pita tersebut adalah AFP-L1 (non-binding), AFP-L2 (intermediate binding) dan AFP-L3 (LCA-reactive). AFP-L1 umumnya berkorelasi dengan peradangan hepar pada hepatitis kronis sedangkan AFP-L3 lebih spesifik untuk HCC. AFP-L2 berasal dari *yolk sac* dan dapat dideteksi selama kehamilan. Peningkatan kadar AFP-L3 dibandingkan dengan kadar AFP serum total meningkatkan akurasi diagnosis pada pasien dengan kecurigaan HCC. Kadar AFP-L3 serum sebesar 10% atau lebih meningkatkan risiko terhadinya HCC. AFP-L3 meningkat pada pasien dengan HCC dan meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas kadar AFP serum. Data menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih besar terkait dengan AFP-L3 dalam diagnosis HCC relatif terhadap kadar AFP serum total(17).

Hubungan antara AFP dan HCC sudah diketahui dengan baik; namun, sensitivitas dan spesifisitas uji AFP bervariasi menurut karakteristik pasien, desain penelitian, dan nilai batas AFP yang digunakan. Tinjauan sistematis

penelitian yang menggunakan AFP pada nilai ambang 20 ng/mL pada pasien dengan sirosis, sensitivitas dan spesifisitas dalam mendeteksi HCC masing-masing adalah 41%-65% dan 80%-94%. Menurunkan nilai batas dapat meningkatkan sensitivitas AFP tetapi dengan risiko positif palsu yang lebih tinggi. Dengan meningkatkan nilai AFP dari 20 menjadi 50 ng/mL, spesifisitas meningkat menjadi 96% dengan nilai prediksi positif 75% tetapi sensitivitas berkurang menjadi 47%. Nilai AFP juga bervariasi menurut ukuran tumor. Korelasi AFP dengan ukuran tumor dievaluasi oleh Saffroy et al. Tumor yang lebih besar umumnya memiliki nilai AFP yang lebih tinggi. Oleh karena itu, sensitivitas AFP menurun dari 52% untuk HCC > 3 cm menjadi 25% untuk HCC dengan diameter < 3 cm.(18) Kadar AFP dibawah 20ng/mL dianggap dalam batas normal, dengan batas untuk keganasan pada level 200ng/mL (spesifisitas tinggi, sensitifitas 22%), sedangkan untuk mengarah HCC kadar diatas 400ng/mL digunakan sebagai standar. Pasien dengan stadium awal HCC dapat menunjukkan nilai normal.(12)

Hingga saat ini penanda kanker yang paling sering dan masih digunakan untuk diagnosis HCC adalah kadar AFP. Namun pada keadaan tertentu kadar AFP dapat meningkat, tidak spesifik pada HCC, dimana terjadi peningkatan sebesar 10-20% umumnya pada pasien-pasien dengan sirosis lanjut, eksaserbasi HBV atau HCV, kolangiokarsinoma, kanker lambung maupun tumor germinal.(17)

## **2.4.2 Diagnosis Radiologi**

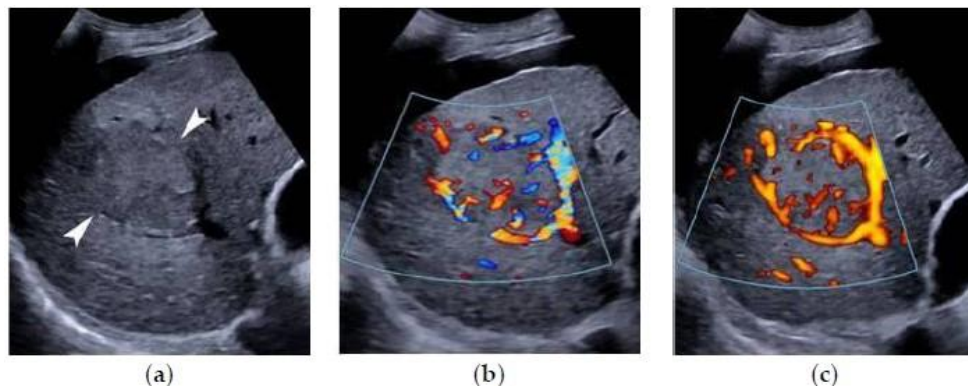
Modalitas pemeriksaan yang digunakan untuk skrining maupun diagnosis HCC adalah USG, MDCT, MRI dan angiografi ditambah zat kontras. Untuk kanker dengan ukuran yang kecil (<2 cm), akurasi berkisar antara 60-80%, dan dapat meningkat secara signifikan dengan adanya pembesaran ukuran kanker, yang akhirnya mencapai 100% dengan ukuran kanker yang sangat besar.(19)

### **2.4.2.1 Ultrasonografi**

Ultrasonografi (USG) abdomen berperan baik dalam mendeteksi dan mendiagnosis HCC terutama jika ditemukan lesi pada hepar. Temuan B-Mode dari HCC adalah dasar dari USG diagnostik dan diagnosis banding berdasarkan bentuk tumor, tepi dan kontur, margin tumor, echo



intratumoral dan posterior echo. USG juga membantu memahami hubungan tumor dengan pembuluh darah penting dalam hepar, membantu memahami penyebaran dan infiltrasi HCC pada jaringan dan organ sekitarnya, memperlihatkan ada tidaknya trombus tumor dalam percabangan vena porta intrahepatik.(20)



Gambar 3. Temuan HCC menggunakan USG. B-mode (a) menunjukkan massa hipo-echoic ringan dengan batas tidak tegas (panah) pada lobus kanan. Color doppler (b) dan power doppler (c) memvisualisasikan vaskularisasi internal massa yang tidak teratur.(20)

#### 2.4.2.2 MDCT Scan (Multifasik)

MDCT scan telah menjadi parameter pemeriksaan rutin terpenting untuk diagnosis lokasi dan sifat HCC. MDCT dapat membantu memperjelas diagnosis, menunjukkan lokasi tepat, jumlah dan ukuran tumor dalam hepar, hubungannya dengan pembuluh darah. Pada lesi mikro dalam hati yang sulit ditentukan MDCT rutin dapat dilakukan MDCT dipadukan dengan angiografi (MDCTA), atau ke dalam arteri hepatica disuntikkan lipiodol, sesudah 1-3 minggu dilakukan lagi pemeriksaan CT, pada waktu ini CT lipiodol dapat menemukan hepatoma sekecil 0,5m. CT scan sudah dapat membuat gambar karsinoma dalam 3 dimensi dan 4 dimensi dengan sangat jelas serta memperlihatkan hubungan karsinoma ini dengan jaringan tubuh sekitarnya. Berikut akan dibahas gambaran HCC pada CT.

##### *Dynamic MDCT Multiphasic*

Merupakan pemeriksaan MDCT Scan Abdomen dengan menggunakan tambahan kontras Intravena (IV) Iodine dengan waktu

pemindaian khusus. Volume kontras yang diberikan dengan dosis 525mg/KgBB atau 1.5-2mL/KgBB, sebanyak +/- 100mL dengan kecepatan injeksi pemberian kontras 3-5mL/detik. Waktu pemindaian:

1. Fase arteri dipindai dengan penundaan sekitar 35 detik dari penyuntikan kontras
2. Fase vena porta atau fase parenkim dipindai dengan penundaan sekitar 60-70 detik
3. Equilibrium atau *delayed phase* dipindai dengan penundaan sekitar 4 menit.

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi dan mengkarakterisasi lesi fokal dan vaskularisasi dari tumor

Pada fase arteri terjadi penyngatan, tetapi tidak secerah *blood pool* (aorta). Pada fase vena porta, lesi kembali isodens serupa dengan parenkim hati sekitarnya. Perlu dibedakan dengan lesi kecil pada hemangioma. Kuncinya adalah melihat semua fase.(21)

HCC menjadi isodens atau hipodens dengan hatipada fase vena porta karena *wash out* cepat. Pada gambar fase *delayed*, kapsul dan kadang-kadang septa menunjukkan penyngatan yang lebih lama.



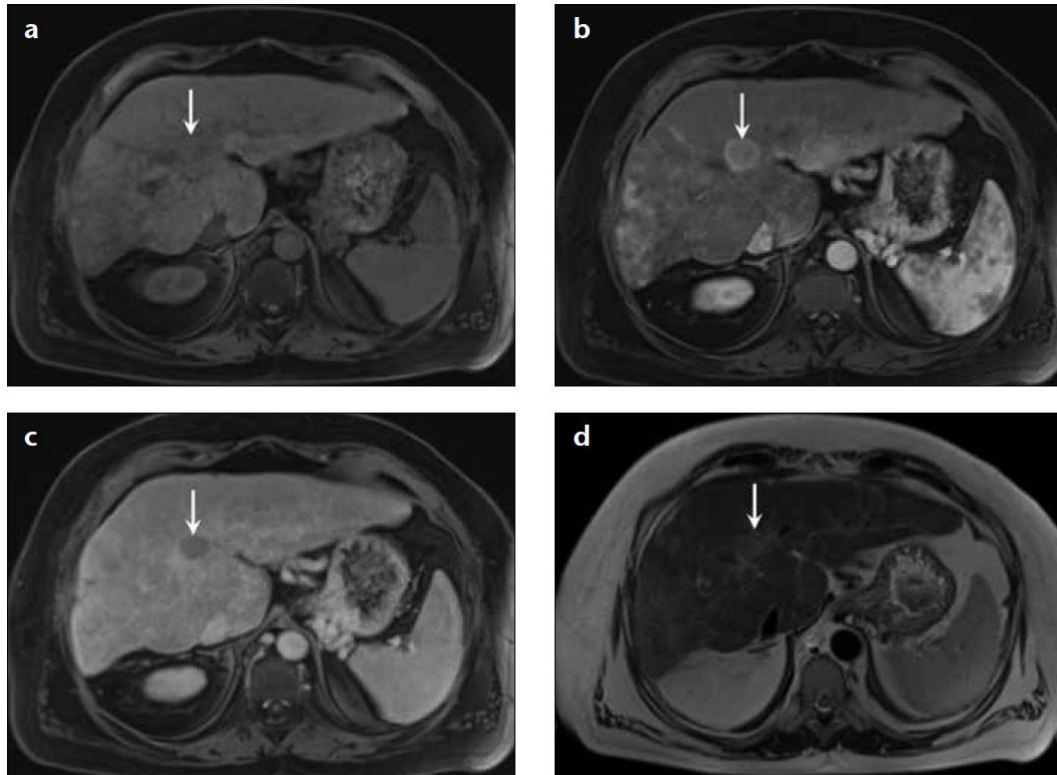
Gambar 4. Gambaran khas pencitraan HCC pada pasien berusia 60 tahun dengan sirosis HBV. (a) Fase arteri, (b) Fase vena, dan (c) Fase delayed. Gambar MDCT menunjukkan massa 30 mm di lobus kiri hepar (panah) (a) "wash-out" pada PVP (panah) (b), dan berkapsul pada PVP dan fase delayed (panah) (b,c).(20)

Massa menyngat dengan jelas selama akhir fase arteri (~ 35 detik) dan kemudian menghilang dengan cepat, menjadi tidak jelas atau hipotenuasi pada fase vena portal, dibandingkan dengan parenkim hati lainnya

#### 2.4.2.3 MRI

MRI merupakan teknik pemeriksaan non-radiasi, tidak memakai zat kontras berisi iodium, dapat secara jelas menunjukkan struktur pembuluh

darah dan saluran empedu dalam hati, juga memperlihatkan struktur internal jaringan hati dan hepatoma, sangat membantu dalam menilai efektivitas terapi. Dengan zat kontras spesifik (gadodexate disodium) hepatosit dapat menemukan hepatoma kecil kurang dari 1cm dengan angka keberhasilan 55%. Pemeriksaan dengan MRI ini langsung dipilih sebagai alternatif bila ada gambaran CT scan yang meragukan atau pada pasien yang mempunyai kontraindikasi pemberian kontras.(21)



Gambar 5. Laki-laki 50 tahun dengan hepatitis C dan HCC, dengan hasil USG negatif. Gambar GRE 3D T1WI prakontras aksial (a), fase arteri (b), dan fase *delayed* (c), dan T2WI tanpa FatSat (d), menunjukkan lesi isointens di segmen VIII pada GRE 3D T1WI prakontras (a, panah), yang menunjukkan penyngatan tajam pada fase arteri (b, panah) dan washout pada fase *delayed* (c, panah) dengan kapsul yang sedikit menyngat. Lesi slight hipereintens pada T2WI non FatSat (d, panah); semua gambaran ini merupakan karakteristik HCC.(22)

Standar protokol pemeriksaan MRI terdiri dari T1-*weighted images gradient echo* dengan dan tanpa *fat suppress* serta dengan dan tanpa kontras, T2- *weighted images* dengan dan tanpa *fat suppres*, serta *Diffusion Weighted Image* (DWI). Dilanjutkan dengan pengambilan gambar multifasik atau dengan *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE). Dalam pemeriksaan MRI harus mencakup seluruh hepar dan akuisisi multiplanar. Sebagian besar HCC memberi gambaran penurunan

intensitas sinyal pada T1WI dan peningkatan sinyal pada T2WI (Gambar 6).(20,23)

Setelah pemberian kontras, intensitas sinyal pada lesi akan memberikan gambaran berbeda berdasarkan gambaran histologis dan sitologisnya serta vaskularisasi dari lesi. Pada DCE-MRI akan memberi gambaran pola penyngatan serupa dengan yang didapat pada MDCT multifasik, dimana akan didapatkan wash in pada fase arteri dan wash out pada fase vena, yang temuan ini spesifik untuk lesi-lesi pada HCC (gambar 6). Kelebihan pemeriksaan MRI adalah kurangnya radiasi pengion dan jika terdapat keragu-raguan dalam diagnosis HCC menggunakan MDCT scan multifasik, dengan pola wash in dan wash out yang tidak spesifik namun kecurigaan adalah HCC, pada pemeriksaan MRI terdapat zat kontras spesifik hepatosit dimana jika digunakan maka HCC akan secara spesifik menyerap zat kontras sehingga diagnosis HCC dapat ditegakkan.(20,23)

#### **2.4.3 Biopsi Liver**

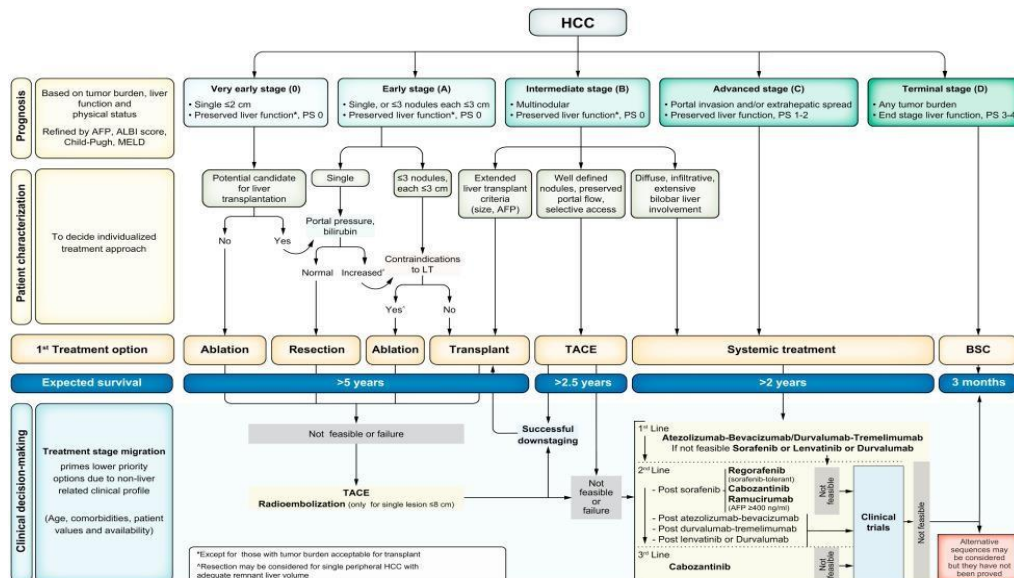
Biopsi dilakukan untuk mendapat diagnosis pasti suatu HCC. Dilakukan terhadap massa yang terdeteksi pada USG, MDCT scan atau melalui angiografi. Untuk pengambilan spesimen, ada kalanya dibutuhkan tindakan laparoskopi atau laparotomi untuk melakukan biopsi sehingga tindakan ini tergolong invasif dan tidak banyak pasien yang bersedia untuk melakukan prosedur ini. Menggunakan histologi, diferensiasi HCC mudah didiagnosis, namun kadang HCC berdiferensiasi baik sulit dibedakan dari nodul displastik derajat tinggi apalagi jika spesimen biopsi kecil. Pengambilan sampel sebaiknya dari jaringan intralesidan ekstraslesi, karena abnormalitas sitologi dan bentuk lebih mudah dinilai dengan membandingkan dua bagian.(4)

#### **2.5 Diagnosis Banding**

Diagnosis banding HCC dapat berupa hemangioma, adenoma hati, focal nodular hyperplasia (FNH), fibrolamellar carcinoma (FLC), cholangiocarcinoma, metastasis dan abses.

## 2.6 Penatalaksanaan

Terdapat beberapa modalitas pengelolaan Karsinoma Hepatoseluler. Pada dasarnya modalitas tersebut dapat dibagi menjadi modalitas yang bertujuan untuk kuratif, palatif, 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. Di dunia beberapa staging system yang dikenal saat ini adalah *Okuda Staging*, *The Chinese University Prognostic Index (CUPI)*, *Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)*, *TNM* dan *The Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) staging*.<sup>(5)</sup> Saat ini sistem staging yang dianut adalah sistem BCLC. Sistem BCLC ini telah disahkan oleh beberapa kelompok di Amerika Serikat, dan direkomendasikan sebagai klarifikasi yang terbaik untuk pedoman pengelolaan, khususnya untuk pasien dengan stadium awal yang bisa mendapatkan terapi kuratif. Sistem ini terdiri dari variabel-variabel yang berhubungan dengan CTP score, stadium nodul, status fisik pasien, status fungsional hati, dan gejala yang berhubungan kanker.<sup>(4)</sup>



Gambar 6. Klasifikasi Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) dalam penanganan HCC pada berbagai stadium.<sup>(5)</sup>

Ada beberapa pengobatan yang bisa dilakukan untuk HCC, diantaranya transplantasi hati, *hepatic resection*, kemoterapi/sistemik dan *minimally invasive locoregional therapy*.<sup>(15,24)</sup> Melakukan transplantasi hati adalah pengobatan terbaik untuk HCC, karena dapat menghilangkan jaringan hati yang beresiko untuk perkembangan kanker dan bisa mengembalikan fungsi hati. Namun, ketersediaan

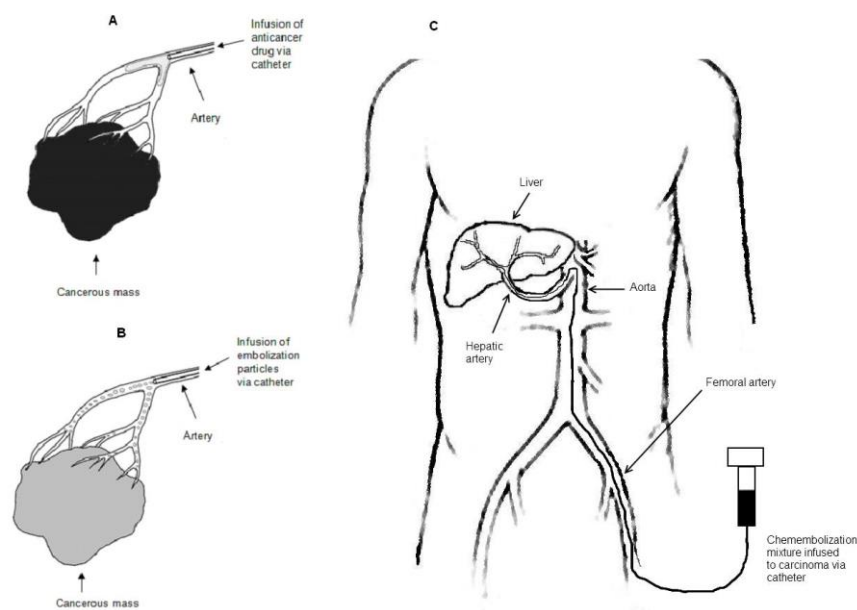
donor yang terbatas dan sesuai dengan pasien membuat transplantasi hati menjadi kurang efektif. Selain dengan melakukan transplantasi hati, bisa dilakukan dengan cara bedah, yaitu dengan cara pengangkatan bagian hati yang terinfeksi dengan HCC (*Hepatic Resection*). Melakukan pembedahan tidak berarti dapat menghilangkan sisa hati yang beresiko kembali terjangkit dan tidak memperbaiki fungsi hati. Kemoterapi umumnya dilakukan pasien yang tidak setuju untuk terapi resection dan transplantasi. Kemoterapi dilakukan sesuai dengan batasan, termasuk untuk yang menderita sirosis. Kemoterapi sistemik tidak memainkan peran sentral dalam pengobatan kanker hati karena masalah sensitivitas rendah untuk zat kemoterapi dan kesulitan dalam pemberian dosis yang cukup karena disfungsi hati kronis. Sorafenib, inhibitor protein kinase oral, adalah obat sistemik yang telah dilisensikan untuk pengobatan karsinoma hepatoseluler (HCC). Uji coba internasional, fase III, terkontrol plasebo bisa menunjukkan keuntungan minimal tetapi menunjukkan keuntungan dalam kelompok sorafenib.

### **2.6.1 Local Chemotherapy**

*Minimally Invasive Locoregional Therapies (Local Chemotherapy)* merupakan terapi tumor hati lokoregional minimal invasive yang umumnya digunakan adalah terapi intra-arteri seperti *Transarterial chemoinfusion (TACI)*, *Transarterial chemoembolization (TACE)* dan *Transarterial embolization (TAE)*. Tindakan ini lebih disukai karena minimal invasif dan efek samping yang tidak setinggi kemoterapi sistemik. Beberapa kondisi klinis yang dapat dilakukan terapi *intra-arterial* adalah: Pasien dengan kanker hati uninodular atau multinodular besar, keterlibatan tumor <50% dari volume hepar, fungsi hati yang cukup, tidak ada infiltrasi pembuluh darah besar lainnya (vena porta) dan tidak ada metastasis distal yang mempengaruhi prognosis.

Prinsip penatalaksanaan kanker adalah dengan membuang tumornya dan melenyapkan akar-akarnya. Membuang tumor dilakukan dengan pembedahan. Melenyapkan akar-akar kanker dilakukan dengan pemberian kemoterapi ataupun radioterapi. Dimana kemoterapi intravena hanya memberikan respon parsial pada 20% kasus sehingga lebih baik dilakukan *local chemotherapy* dengan respon yang lebih tinggi yaitu sekitar 15-70% dengan rata-rata respon 50%. Radiologi intervensi memiliki peran penting dalam penatalaksanaan HCC dengan prosedur intervensi onkologi yang paling

sering dikerjakan adalah *local chemotherapy* (TACE dan TACI) pada pasien HCC. *Local chemotherapy* dapat dilakukan pada pasien yang akan menjalani reseksi dan pada pasien yang tidak dapat direseksi atau menolak tindakan reseksi dan transplantasi, sebagai terapi paliatif. Tindakan *local chemotherapy* dilakukan oleh ahli radiologi intervensi dengan cara memasukkan kateter melalui arteri femoralis, arteri radialis maupun arteri brachialis menuju target tumor yang kemudian dilakukan penyuntikan obat kemoterapi intratumoral dengan atau tanpa tambahan zat embolan dengan harapan terjadi nekrosis intratumoral.



Gambar 7. Diagram skematik TACE dan TACI: (A) infusi obat antikanker intra-arteri dengan konsentrasi obat pada tumor, (B) infusi partikel embolisasi yang menyebabkan iskemia tumor, dan (C) prosedur *local chemotherapy* intra-arteri dengan penempatan kateter melalui arteri femoralis ke dalam cabang arteri hepatica. (25)

Hasil pemberian *local chemotherapy* lebih efektif dan optimal, serta efek samping yang ditimbulkan relatif lebih ringan dibandingkan pemberian kemoterapi secara sistemik. Selain itu, tindakan radiologi intervensi merupakan tindakan minimal invasif sehingga masa rawat inap pasien lebih cepat dibandingkan dengan tindakan operatif konvensional.

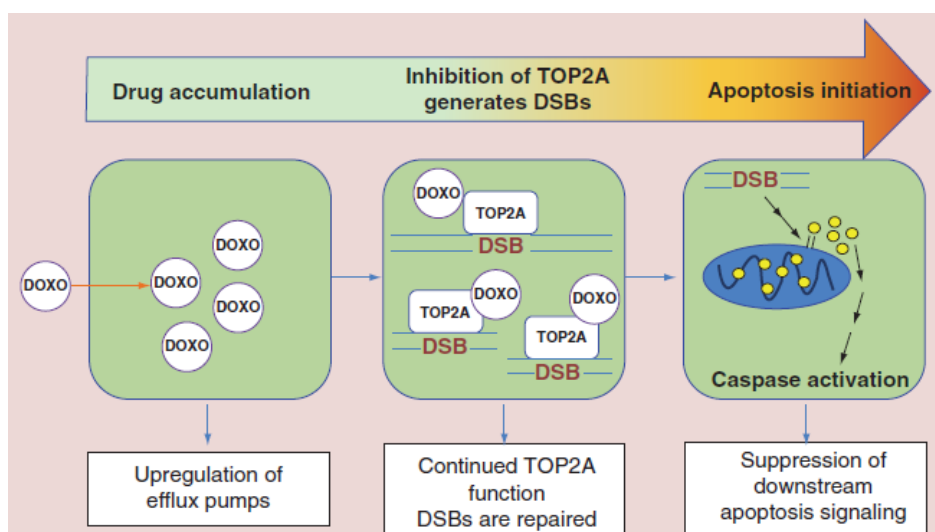
Obat sitotoksik yang umumnya digunakan pada tindakan *local chemotherapy* adalah doxorubicin, diikuti oleh cisplatin, epirubicin, mitoxantrone dan mitomycin C. Dosis obat sitotoksik yang diberikan tergantung pada ukuran tumor, posisi kateter, fungsi hati pasien, dan respon



terhadap tindakan *local chemotherapy* sebelumnya, jika ada. Namun, metode untuk menentukan dosis agen kemoterapi bervariasi dan tidak terstandarisasi: beberapa dokter lebih memilih untuk menghitung luas permukaan tubuh pasien, berat badan, beban tumor atau kadar bilirubin, sementara yang lain menggunakan dosis tetap. Dalam beberapa penelitian awal, 40 – 100 mg doxorubicin atau 10 – 70 mg cisplatin per sesi digunakan.

### 2.6.1.1 Doxorubicin

Doxorubicin merupakan antibiotik golongan antrasiklin yang banyak digunakan sebagai terapi antitumor. Doxorubicin bekerja dengan cara difusi obat ke nukleus sel dan rangkaian pengiriman sinyal akibat interaksi doxorubicin dengan DNA. Hal ini pada akhirnya mengarahkan pada serangkaian respons terprogram dan puncaknya adalah apoptosis. Doxorubicin memiliki beberapa efek antitumor tetapi yang paling dipahami adalah interaksinya dengan topoisomerase II $\alpha$  (TOP2A). Enzim ini terlibat dalam pemisahan DNA yang terjerat dan fungsi lainnya memperbaiki protein *double strand DNA breaks* (DSBs). DSBs mempunyai banyak konsekuensi negatif bagi sel kanker dan terutama memicu program apoptosis berbasis caspase dengan aktivasi master regulator p53 dan FOXO3, serta menekan sinyal pertumbuhan, yang mengarah pada perubahan rasio anti/pro-apoptosis protein Bcl-2. Respon kerusakan DNA merupakan efek antitumor doxorubicin.(6)



Gambar 8. Mekanisme kerja doxorubicin pada HCC. Doxorubicin yang terakumulasi di dalam sel mencegah perbaikan TOP2A yang dihasilkan DSB



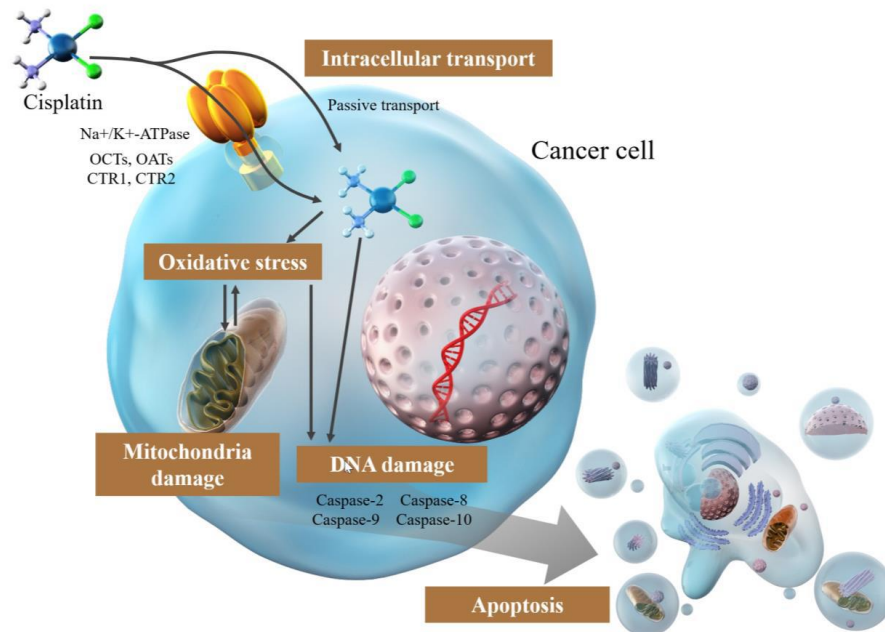
dalam DNA, sehingga meningkatkan DSB yang terikat TOP2A, akibat adanya kerusakan DNA, apoptosis diinduksi dan pelepasan sitokrom C dari mitokondria yang menyebabkan aktivasi caspase dan kematian sel. DSB: *Double-strand DNA break*.(6)

### **2.6.1.2 Cisplatin**

Cisplatin adalah obat golongan platinum yang disetujui sebagai agen antikanker pada tahun 1970an. Cisplatin dan senyawa berbasis platina lainnya memiliki spektrum aktivitas yang luas dan bersifat paling efektif dalam pengobatan berbagai tumor solid, termasuk testis, ovarium, kepala dan leher, kandung kemih, paru-paru, cervix, melanoma, dan limfoma, serta digunakan untuk mengobati lebih dari 80% kanker. Agen platinum memberikan efek antikanker melalui berbagai mekanisme, dimana yang paling umum adalah menginduksi kematian sel dengan menghambat replikasi dan transkripsi DNA. Target utama cisplatin adalah DNA, yang memberikan efek antikanker melalui pembentukannya hasil aduksi kovalen dengan DNA dan menyebabkan kerusakan. Akan tetapi, seperti halnya obat antikanker lainnya, obat ini merusak sel normal beserta sel kanker; oleh karena itu, toksisitas pada organ selain organ target (efek samping) dan resistensi obat merupakan tantangan yang membatasi penggunaannya.(7)

Cisplatin umumnya digunakan secara *in vivo* melalui pemberian intravaskular. Setelah disuntikkan, 68–98% cisplatin dalam darah akan terikat pada protein (terutama albumin) melalui residu histidin (His) dan metionin (Met). Mekanisme yang mendasari penyerapan cisplatin ke dalam sel tidak sepenuhnya jelas; cisplatin memasuki sel terutama melalui mekanisme pasif seperti difusi. Sebaliknya, keterlibatan sistem transpor aktif, termasuk Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase dan transporter kation organik dan anion organik (OCT dan OAT) yang banyak diekspresikan dalam jaringan yang sensitif terhadap cisplatin. Cisplatin terdiri dari 2 atom klorida dan 2 atom amonia yang terikat pada platium. Saat memasuki sel, ligan klorida dihidrolisis dan digantikan oleh molekul air. Cisplatin yang dihidrolisis sangat reaktif dan berfungsi sebagai elektrofil kuat yang bereaksi dengan nukleofil seperti atom nitrogen dari asam nukleat dan gugus SH protein, yang secara bervariasi terikat secara kovalen pada DNA, membentuk aduk DNA kovalen. Atom platina mengikat atom nitrogen pada posisi 7 dari basa guanin dan adenin khususnya,

menjembatani dua basa purin yang berdekatan. Campuran DNA ini menghambat replikasi DNA dan memengaruhi transkripsi. Kemudian menginduksi apoptosis oleh aktivasi kaspase melalui sinyal kematian sel eksogen atau endogen.(7)



Gambar 9. Mekanisme kerja cisplatin pada HCC. Cisplatin masuk melalui difusi dan jalur Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> dan ATPase, merusak DNA dan mengakibatkan stress oksidatif, memicu caspase yang nantinya akan berakibat pada apoptosis sel.(7)

## 2.7 Prognosis

Pada umumnya prognosis HCC adalah buruk. Tanpa pengobatan, kematian rata-rata terjadi sesudah 6-7 bulan setelah timbul keluhan pertama. Dengan pengobatan, hidup penderita dapat diperpanjang sekitar 11- 12 bulan. Bila HCC dapat dideteksi secara dini, usaha-usaha pengobatan seperti pembedahan dapat segera dilakukan misalnya dengan cara sub-segmenektomi, maka masa hidup penderita dapat menjadi lebih panjang lagi. Sebaliknya, penderita HCC fase lanjut mempunyai masa hidup yang lebih singkat. Kematian umumnya disebabkan oleh karena koma hepatic, *hematemesis* dan *melena*, syok yang sebelumnya didahului dengan rasa sakit hebat karena pecahnya karsinoma hati. Oleh karena itu langkah langkah terhadap pencegahan karsinoma hati haruslah dilakukan. Pencegahan yang paling utama adalah menghindarkan infeksi terhadap HBV dan HCV serta

menghindari konsumsi alkohol untuk mencegah terjadinya sirosis.<sup>17</sup> Prognosis dan keberhasilan terapi tetap kecil, yaitu 35% pasien yang diterapi reseksi dapat bertahan hidup selama lima tahun dan kurang dari 10% pada pasien dengan tumor *nonresectable*. Tren penanganan HCC dewasa ini bertujuan mendeteksi secara dini dan menangani pasien HCC stadium awal dengan lebih efektif.(5)

## **2.8 Metode Penilaian Respon Terapi**

Pasien menjalani kontrol rutin bulanan 3 hingga 4 minggu setelah TACE. Pada setiap kunjungan, kadar AFP, pemeriksaan Darah Rutin dan analisis biokimia. CT atau MRI dengan kontras dilakukan untuk mengevaluasi respons tumor. Jika pasien mencapai CR, CT atau MRI dengan kontras dilakukan setiap 3–6 bulan.(26) Dalam menilai respon terapi, diperlukan standarisasi oleh radiolog agar klinisi dapat mengetahui perkembangan tumor pasien. Dalam perkembangannya terdapat banyak jenis metode untuk evaluasi tumor paska kemoterapi, dalam kasus ini penulis akan membahas 3 penilaian respon tumor yang dapat digunakan pada kasus HCC.(9,27)

### **2.8.1 RECIST**

Pada tahun 2000 setelah penelitian panjang, dikeluarkan metode *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor* (RECIST) untuk menilai respon tumor pasca dilakukan kemoterapi.(28)

Metode ini unidimensional dan menilai diameter terlebar dari tumor (tidak mengidahkan baik bagian tumor masih aktif maupun sudah nekrosis). Dalam metode tersebut ada 4 nilai respon tumor yaitu(9)

1. *Partial Response* (PR): dimana terjadi penyusutan besar tumor >30%
2. *Complete Response* (CR): dimana tumor hilang secara keseluruhan
3. *Stable Disease* (SD): dimana tidak ada perubahan signifikan sebelum dan setelah dilakukan kemoterapi (bukan PR maupun PD), dan
4. *Progressive Disease* (PD): dimana terdapat pertumbuhan tumor > 20%

Melalui perkembangannya penilaian ini dirasa kurang merespresentasikan respon tumor paska kemoterapi sehingga dilakukan revisi pada 2009 menjadi RECIST 1.1. Dalam metode RECIST versi 1.1, terdapat perubahan besar dalam menilai respon tumor, termasuk diantaranya jumlah lesi yang akan dinilai, penilaian kelenjar getah bening yang meradang, konfirmasi respon tumor, perkembangan penyakit, dan

ukuran tumor yang mengalami nekrosis (yaitu dimana terdapat jaringan mati/ lesi hipodens didalam tumor).(28)

### **2.8.2 mRECIST**

Pada tahun 2000, ahli dari *European Association for the Study of Liver* (EASL) setuju jika menilai respon tumor yang layak (menggunakan CT dengan kontras) sebagai metode optimal dalam menilai respon lokal terhadap pengobatan pada pasien dengan HCC.(9,28)

Para ahli tersebut melanjutkan konsep penilaian tumor agar layak didukung EASL dan memodifikasi pengukuran yang unidimensional menjadi bidimensional dalam menilai respon tumor pada lesi target untuk HCC. Amandemen ini dikonfirmasi pedoman *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD)–*Journal of National Cancer Institute* (JNCI) dan didefinisikan sebagai metode 'modified RECIST (mRECIST)'. Oleh karena itu, metode mRECIST dikembangkan untuk lokal chemotherapy pada HCC. Di sisi lain, metode RECIST versi 1.1 dikembangkan untuk terapi sistemik.(28)

Metode ini unidimensional dengan cara mengukur bagian tumor aktif yang masih menyangat pada bagian terpanjangnya. Dalam metode tersebut ada 4 nilai respon tumor yaitu(9)

1. *Partial Response* (PR): dimana terjadi penyusutan besar tumor >30%
2. *Complete Response* (CR): dimana tumor hilang secara keseluruhan
3. *Stable Disease* (SD): dimana tidak ada perubahan signifikan sebelum dan setelah dilakukan kemoterapi (bukan PR maupun PD), dan
4. *Progressive Disease* (PD): dimana terdapat pertumbuhan tumor > 20%

### **2.8.3 EASL**

Pedoman untuk pengelolaan HCC yang diterbitkan sebagai hasil dari upaya bersama oleh EASL dan *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) . Sejak itu beberapa kemajuan klinis dan ilmiah telah dicapai. Oleh karena itu, diperlukan versi terbaru dari dokumen tersebut.(8) Pedoman Praktik Klinis EASL (CPG) ini adalah pembaruan terkini dari CPG EASL-EORTC sebelumnya. CPG EASL ini menentukan penggunaan pengawasan, diagnosis, dan strategi terapeutik yang direkomendasikan untuk pasien dengan HCC.(8,9)

Tujuan dari dokumen ini adalah untuk membantu dokter, pasien, penyedia layanan kesehatan dan pembuat kebijakan kesehatan dari Eropa dan seluruh dunia dalam proses pengambilan keputusan, berdasarkan bukti yang tersedia saat ini. Pengguna pedoman ini harus menyadari bahwa rekomendasi dimaksudkan untuk memandu praktik klinis dalam keadaan di mana semua sumber daya dan terapi yang memungkinkan tersedia. Oleh karena itu, mereka harus menyesuaikan rekomendasi dengan peraturan daerah mereka dan/atau kapasitas tim, infrastruktur dan strategi biaya-manfaat. Akhirnya, dokumen ini menetapkan beberapa rekomendasi yang harus berperan untuk memajukan penelitian dan pengetahuan tentang penyakit ini, dan pada akhirnya memberikan kontribusi untuk perawatan pasien yang lebih baik.(8)

Metode ini bidimensional dan menilai panjang dan lebar pada irisan axial dari tumor aktif yang masih menyangat. Dalam metode tersebut ada 4 nilai respon tumor yaitu(9)

1. *Partial Response* (PR): dimana terjadi penyusutan besar tumor >50%
2. *Complete Response* (CR): dimana tumor hilang secara keseluruhan
3. *Stable Disease* (SD): dimana tidak ada perubahan signifikan sebelum dan setelah dilakukan kemoterapi (bukan PR maupun PD), dan
4. *Progressive Disease* (PD): dimana terdapat pertumbuhan tumor > 25%

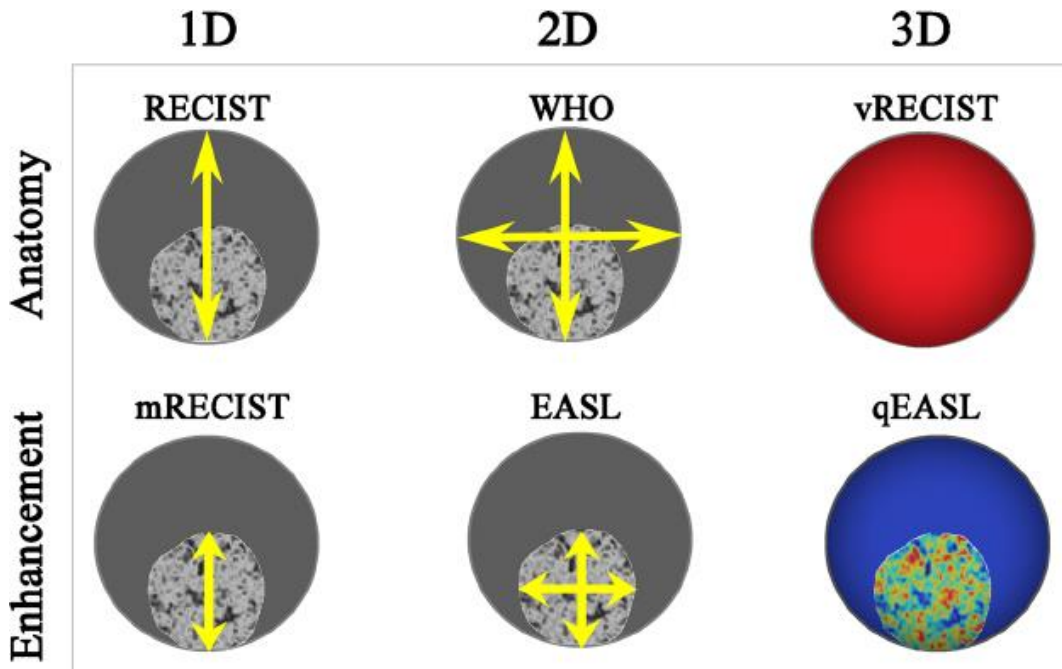
#### **2.8.4 qEASL**

Diusulkan oleh Lin et al sebagai algoritma berbasis segmentasi semi-otomatis untuk mengukur volume tumor dan peningkatan sebelum dan sesudah TACE untuk penilaian respon tumor [8]. Metode qEASL telah divalidasi oleh beberapa penelitian untuk menjadi prediktor nekrosis patologis dan kelangsungan hidup keseluruhan yang lebih baik di antara pasien dengan tumor hati primer atau metastatik, baik pada tindak lanjut dengan MRI dan CT.(27,29)

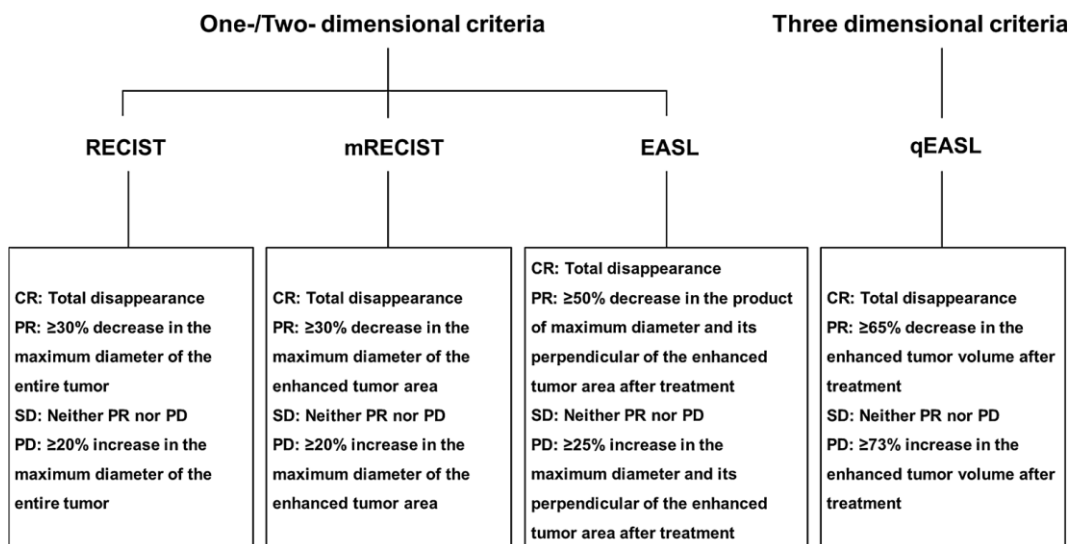
Metode ini menggunakan volumetrik dan menilai panjang, lebar dan tinggi dari tumor yang masih menyangat aktif. Dalam metode tersebut ada 4 nilai respon tumor yaitu(9)

1. *Partial Response* (PR): dimana terjadi penyusutan besar tumor >65%
2. *Complete Response* (CR): dimana tumor hilang secara keseluruhan

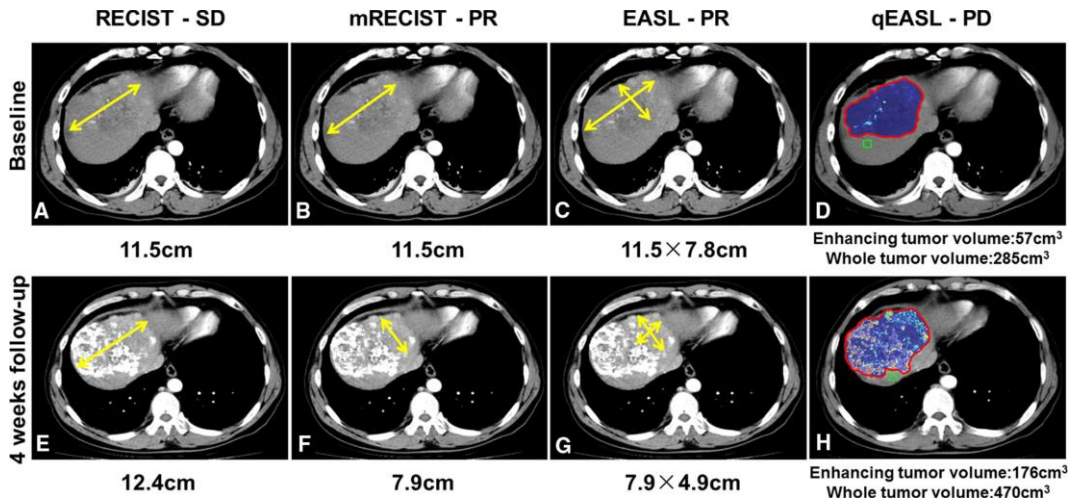
3. *Stable Disease (SD)*: dimana tidak ada perubahan signifikan sebelum dan setelah dilakukan kemoterapi (bukan PR maupun PD), dan
4. *Progressive Disease (PD)*: dimana terdapat pertumbuhan tumor > 73%



Gambar 10. Perbandingan cara pengukuran antara RECIST, mRECIST, WHO, EASL, vRECIST dan qEASL dalam menilai respon tumor(30)



Gambar 11. Perbandingan respon tumor antara RECIST, mRECIST, EASL dan qEASL dalam menilai respon tumor paska local chemotherapy(9)



Gambar 12. Contoh penggunaan pengukuran sampel menggunakan RECIST, mRECIST, EASL dan qEASL(9)

### 2.8.5 AFP

AFP berfungsi tidak hanya sebagai penanda tumor spesifik dalam diagnosis HCC tetapi juga digunakan untuk menilai beban tumor, oleh karena itu beberapa peneliti menggunakan AFP untuk memprediksi prognosis pada pasien dengan HCC setelah dilakukan pengobatan. Peneliti menunjukkan bahwa AFP termasuk prediktif untuk menilai prognostik dari HCC.(10) Penurunan kadar AFP setelah pengobatan menunjukkan respon pengobatan yang baik dengan penggambaran penurunan beban tumor dan aktivitasnya. Sebaliknya peningkatan kadar AFP setelah pengobatan menggambarkan perluasan tumor baik karena pengobatan yang tidak lengkap atau pertumbuhan tumor baru.(10) Oleh karena itu kadar AFP dapat dijadikan pemantauan terhadap efektifitas pengobatan maupun progresifitas penyakit dengan 10 studi meta analisis menggunakan batasan penurunan kadar AFP setidaknya sebesar 20% sebagai tanda keberhasilan pengobatan.(31)

### 2.8.6 Pola Penyngatan

Membedakan komponen nekrotik dan yang masih aktif pada pasien dengan HCC yang mendapat terapi *local chemotherapy* adalah penting untuk mengukur efektifitas terapi untuk kategorisasi respons pengobatan. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Tisch dkk, nilai HU normal liver yang nonpatologis berada pada kisaran antara 50 dan 70 HU.(32) Menurut AASLD, keberhasilan pengobatan ditunjukkan oleh kurangnya penyngatan

pada HCC yang mendapat terapi. Peningkatan sebesar 17,1 HU di atas atenuasi normal tanpa kontras sebagai ambang batas atenuasi yang mendefinisikan penyangatan. Oleh karena itu, jaringan dengan penyangatan kurang dari 17,1 HU setelah pemberian zat kontras dianggap nekrotik. Pada tindakan TACE umumnya diberikan lipiodol sebagai embolan untuk menyumbat arteri HCC, sehingga pada pemeriksaan kontrol akan didapatkan akumulasi lipiodol pada pemeriksaan CT Abdomen 3 Fase yang dapat membingungkan dengan penyangatan oleh kontras. Hounsfield Unit (HU) dari lipiodol yang terakumulasi pada hepar setelah tindakan TACE adalah diatas 243-980HU.(33) Penyangatan artefak pada MDCT setelah pemberian zat kontras disebut sebagai “penyangatan semu” dan disebabkan oleh kesalahan komputasi sedangkan HU diatas 243 dianggap sebagai penyangatan oleh lipiodol.(34) Oleh sebab itu untuk tumor aktif yang masih menyangat kontras diambil rentang 67-190 HU untuk segmentasi pada pengukuran qEASL.