

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Karsinoma sel hati (KSH) merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari hepatosit.¹ Insidensi KSH mengalami kenaikan dalam dua puluh tahun terakhir dengan kesintasan yang sangat singkat. Karsinoma sel hati adalah penyebab kematian tertinggi ketiga akibat kanker, dengan rasio insidensi/mortalitas mencapai hampir 1:1, yang menggambarkan bahwa sebagian besar pasien KSH meninggal oleh karena penyakit ini.²

Kesintasan KSH terutama dipengaruhi oleh stadium saat diagnosis ditegakkan,^{2,3} dimana sebagian besar pasien datang pada stadium lanjut sehingga tidak dapat dilakukan terapi kuratif, seperti reseksi, transplantasi hati, dan ablasi lokal.² Hal ini disebabkan keluhan umumnya baru muncul setelah ukuran tumor cukup besar.⁴ Stadium KSH dikelompokkan berdasarkan kriteria Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Parameter penilaian stadium KSH dilakukan evaluasi berdasarkan ukuran tumor, status performa pasien, dan skor Child-Pugh.⁵

Penelitian oleh Sarveazad dkk mengenai Faktor yang mempengaruhi tingkat kelangsungan hidup pada 227 pasien KSH menemukan rata-rata kesintasan adalah 12,1 bulan. Analisis univariat menunjukkan bahwa ukuran tumor >3cm, adanya metastasis, jumlah kelenjar getah bening yang terlibat >2, jenis hepatitis, dan jenis pengobatan secara signifikan terkait dengan tingkat kelangsungan hidup. Analisis x pada penelitiannya mendapatkan bahwa ukuran tumor >3 cm (rasio



hazard [HR] = 3,06, interval kepercayaan 95% [CI] = 1,68-4,97; P = 0,027), kelenjar getah bening yang terlibat >2 (HR = 4,12, 95% CI = 2,66-6,38; P = 0,001), kelenjar getah bening yang terlibat 38; P = 0,001), metastasis (HR = 3,87, 95% CI = 3,13-6,54; P = 0,011), terapi kombinasi dengan pembedahan dan kemoterapi (HR = 0,4, 95% CI = 0,15-0,79; P = 0,023), dan koinfeksi dengan virus hepatitis B dan virus hepatitis C (HR = 2,11, 95% CI = 1,81-4,6; P = 0,036) merupakan faktor prognosis yang paling relevan dengan angka kelangsungan hidup 5 tahun pada pasien HCC.⁶

Penelitian Keith dkk mengenai kesintasan pasien KHS menemukan bahwa rata-rata kesintasan KSH adalah 10 bulan. Adanya sirosis, riwayat penyalahgunaan alkohol, albumin rendah, bilirubin tinggi, AFP abnormal, dan obstruksi vena porta dikaitkan dengan kesintasan yang lebih pendek secara signifikan, seperti halnya stadium lanjut. Hanya albumin, AFP, dan obstruksi vena porta yang merupakan faktor risiko independen. Pasien yang menjalani pembedahan memiliki rata-rata kesintasan terpanjang yakni 45 bulan, diikuti oleh pasien yang menerima kemoembolisasi 14 bulan. Pasien-pasien yang tidak diobati atau menerima kemoterapi sistemik saja memiliki ketahanan hidup yang jauh lebih pendek yakni 2-4 bulan.⁷

Metanalisis oleh Cabibbo dkk mengenai kesintasan pasien KHS yang tidak diobati menemukan bahwa performa status yang buruk, kelas Child-Pugh B-C dan adanya trombosis vena porta secara independen terkait dengan kesintasan yang



ek.⁸

Penelitian oleh Hekele dkk menemukan bahwa median kesintasan pada pasien KSH adalah 8,0 bulan. Analisis multivariate pada penelitiannya mendapatkan bahwa prediktor independen untuk kesintasan pasien KSH adalah bilirubin (>2 mg/dl), adanya trombosis vena porta, waktu protrombin ($<70\%$), kadar alfa fetoprotein (>180 μ g/l), volume massa tumor $>50\%$, dan pembesaran kelenjar getah bening.⁹

Penelitian di RS Dr. Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais menunjukkan adanya peningkatan kesintasan pasien KSH dari 4,5 bulan menjadi 17 bulan dengan peningkatan persentase 24.1% menjadi 53.8% dalam 1 tahun. Perbaikan angka kesintasan tersebut diduga disebabkan oleh adanya peningkatan jumlah pasien yang menerima terapi kuratif maupun paliatif selama 5 tahun kebelakang serta kemajuan ilmu dan perkembangan tatalaksana KSH sejak ditemukannya terapi target dan penghambat immune checkpoint.⁴

Data kesintasan pasien KSH di Indonesia masih sangat rendah, termasuk di Provinsi Sulawesi Selatan. Sehingga kami bertujuan untuk melakukan penelitian mengenai kesintasan pada pasien KSH di Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara karakteristik pasien Karsinoma sel hati dengan kesintasan 6 dan 12 bulan di RS Wahidin Sudirohusodo?



1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Umum

Mengetahui hubungan antara karakteristik pasien Karsinoma sel hati dengan kesintasan 6 dan 12 bulan di RS Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 Khusus

1. Menilai peran faktor demografi (umur dan jenis kelamin) terhadap kesintasan 6 dan 12 bulan pada pasien Karsinoma sel hati.
2. Menilai hubungan etiologi KSH (Hepatitis B, Hepatitis C dan Fatty Liver) dengan kesintasan 6 dan 12 bulan pada pasien Karsinoma sel hati.
3. Menilai hubungan sirosis, score Child-Turcotte-Pugh (CTP), nilai AFP, ukuran tumor, trombus, jumlah lesi dan stadium BCLC dengan kesintasan 6 dan 12 bulan pada pasien Karsinoma sel hati.
4. Menilai hubungan terapi dengan kesintasan 6 dan 12 bulan pada pasien Karsinoma sel hati.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Memberikan gambaran mengenai karakteristik pasien karsinoma sel hati
2. Memberikan gambaran mengenai hubungan antara karakteristik pasien terhadap kesintasan pasien Karsinoma sel hati
3. Memberikan tambahan literatur ilmiah mengenai prediktor mortalitas pada pasien Karsinoma sel hati



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi dan Epidemiologi Karsinoma Sel Hati

Karsinoma Sel hati merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari hepatosit.^{1,10} Dari seluruh tumor ganas hati yang pernah didiagnosa, 85% merupakan KSH.¹ Karsinoma sel hati merupakan tahap terakhir dari penyakit hati kronis dengan insiden yang terus meningkat di seluruh dunia.¹¹

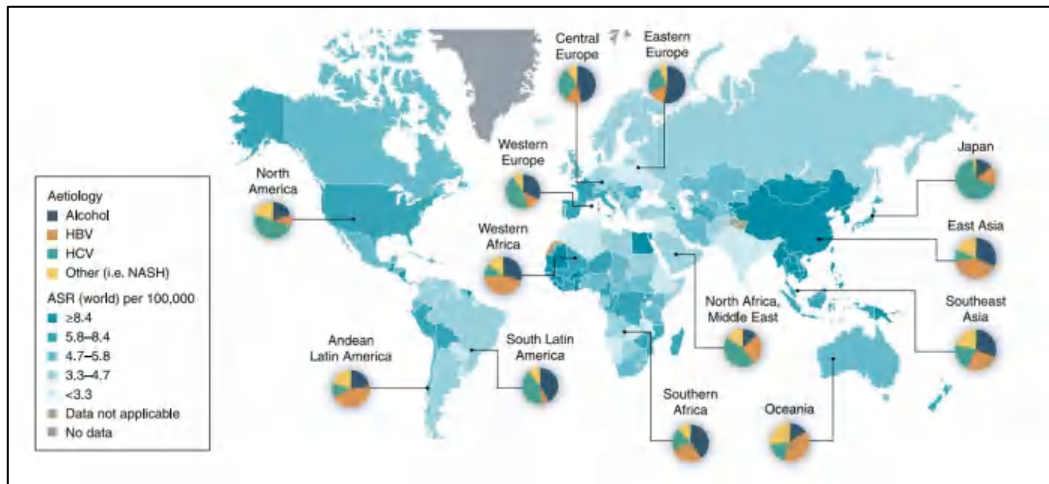
Karsinoma sel hati merupakan kanker hati primer yang paling sering ditemukan, yaitu sebanyak 75–85% dari seluruh kanker hati primer dan saat ini merupakan masalah kesehatan yang penting di dunia.²

Penyakit ini lebih sering terjadi pada pria dan usia rata-rata saat terdiagnosis adalah 50-70 tahun. Afrika dan Asia menyumbang 80% dari seluruh kasus KSH, dengan Asia menyumbang sekitar 72,5%. Hal ini diperkirakan disebabkan oleh tingginya angka infeksi VHB di Negara tersebut, serta tingginya angka paparan aflatoksin. Terbatasnya akses terhadap skrining, vaksinasi, dan pengobatan VHB juga berperan. Eropa Timur dan Tengah merupakan wilayah dengan prevalensi tertinggi KSH terkait alkohol.¹²

Belum ada data pasti mengenai insidensi KSH di Indonesia, namun diperkirakan insidensi KSH di Indonesia tinggi karena Indonesia merupakan negara dengan prevalensi hepatitis B kronik yang tinggi. Data terakhir yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi hepatitis B di Indonesia sebesar 7,5% sehingga diperkirakan 17,5 juta jiwa penduduk Indonesia



menderita hepatitis B. Dari jumlah tersebut, diperkirakan 20–30% (3,5–5,2 juta jiwa) akan mengalami perkembangan penyakit menjadi sirosis dan atau kanker hati.²



Gambar 1. Insiden KSH di seluruh dunia dan faktor risiko paling umum. ASR, age standardized incidence/angka kejadian standar usia; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NASH, non-alkohol steatohepatitis.¹³

2.2 Faktor Resiko

Faktor risiko dari KSH dibagi menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang dapat dimodifikasi diantaranya infeksi virus hepatitis, konsumsi alkohol, sindrom metabolik, aflatoksin B1, rokok, dan diet. Sementara faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah genetik.⁴

1. Hepatitis B

Virus Hepatitis B adalah virus DNA yang menginduksi penyakit nekroinflamasi kronis yang mendorong mutasi pada sel hati dan menyebabkan KSH. Risiko berkembangnya KSH pada pasien dengan VHB berkisar antara 10–



Kofaktor yang meningkatkan risiko di antara pasien VHB meliputi karakteristik demografi (jenis kelamin laki-laki, usia lebih tua, keturunan Asia atau Afrika, riwayat KSH dalam keluarga), faktor virus (misalnya, tingkat replikasi VHB yang tinggi, genotipe VHB, durasi infeksi, koinfeksi dengan VHC atau HIV), dan paparan lingkungan (misalnya aflatoksin, alkohol, tembakau, obesitas, diabetes).¹

2. Hepatitis C

Infeksi virus hepatitis C Virus kronis merupakan faktor risiko KSH yang pasti, dan meningkatkan risiko sebesar 10-20 kali lipat. Virus hepatitis C adalah virus RNA yang tidak berintegrasi ke dalam genom inang sehingga kecil kemungkinannya menjadi inisiator utama tumorigenesis.³ Sebaliknya, karena sekitar 90% kasus KSH terkait VHC didahului oleh sirosis, Virus hepatitis C kemungkinan besar memicu tumorigenesis melalui kerusakan berulang, regenerasi, dan fibrosis.^{3,4}

Virus hepatitis C sebagai virus RNA beruntai tunggal tidak dapat berintegrasi dengan genom inang karena tidak adanya perantara DNA. Namun potensi onkogeniknya masih lebih rendah dibandingkan HBV; dengan beberapa produk gennya yang mampu berkontribusi terhadap karsinogenesis. Protein inti dapat mengubah regulasi sel melalui peningkatan aktivitas telomerase.¹⁴

Kofaktor KSH meliputi jenis kelamin laki-laki, etnis Hispanik, genotipe VHC, durasi infeksi yang lebih lama, koinfeksi dengan VHB atau HIV, resistensi obesitas, diabetes, tembakau dan alkohol.³



3. Sirosis Hepatis

Sirosis hati merupakan faktor resiko utama terjadinya KSH dan melatar belakangi lebih dari 80% kasus KSH.^{1,15} Resiko kumulatif terjadinya KSH dalam waktu lima tahun pada pasien sirosis bervariasi antara 5%-30% tergantung pada penyebab sirosis, daerah geografik dan stadium sirosis.¹⁵ Karsinoma sel hati merupakan penyebab utama kematian pada Sirosis hepatitis. Autopsi pada pasien Sirosis mendapatkan 20-80% di antaranya telah menderita KSH.¹

Resiko tertinggi terdapat pada sirosis hati yang disebabkan oleh infeksi VHC dan sirosis dekompensata. Di daerah endemik hepatitis B, resiko lima tahun untuk mengalami KSH pada penderita sirosis hati akibat VHB adalah 15%, sedangkan di daerah bukan endemik hepatitis B, resiko sebesar 10%.^{1,15}

4. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

Non-alcoholic Fatty Liver Disease didefinisikan berdasarkan bukti adanya steatosis hati dari pencitraan atau histologi dan dengan tidak adanya penyebab sekunder dari akumulasi lemak hati seperti konsumsi alkohol dalam jumlah besar, penggunaan obat-obatan steatogenik dalam jangka panjang, penyakit hereditas dan penyebab penyakit hati kronis lainnya.¹⁶

Non-alcoholic fatty liver disease mencakup berbagai bentuk kerusakan hati, mulai dari steatosis intrahepatik sederhana hingga bentuk peradangan kronis yang progresif (disebut non-alcoholic steatohepatitis, NASH), yang dapat menyebabkan penyakit hati lanjut, termasuk sirosis dan komplikasinya. Pada NAFLD, berbagai

faktor metabolik dapat secara sinergis mendorong tumorigenesis melalui



peningkatan stres oksidatif dan gangguan jalur metabolisme sel.¹⁷ Karakteristik demografinya meliputi usia lebih tua (≥ 65 tahun), jenis kelamin laki-laki, individu Hispanik dibandingkan individu berkulit putih dan Afrika-Amerika.¹⁸

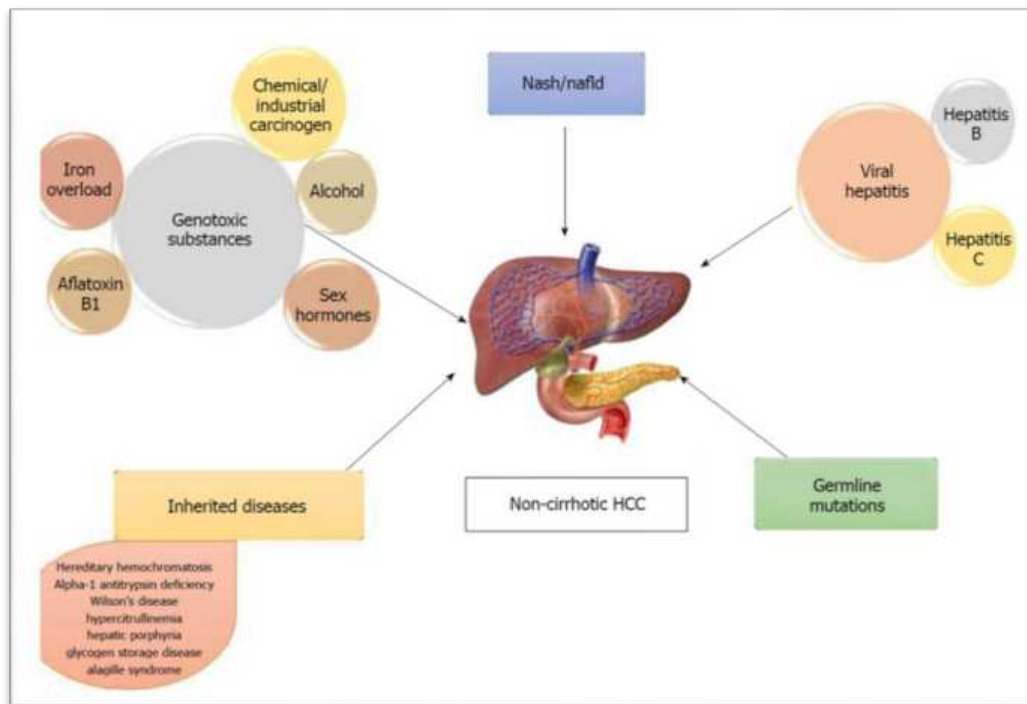
Mekanisme patologis KSH terkait NAFLD bersifat multifaktorial, di antara lain peran resistensi insulin, lipotoksitas, stres oksidatif, aktivasi sistem kekebalan tubuh, gangguan atau ketidakseimbangan mikrobiota usus, disregulasi autophagy, dan gangguan hormonal. Faktor-faktor penting ini menyebabkan peradangan kronis, cedera hepatosit, proliferasi sel dan perkembangan menjadi KSH.^{16,18}

5. Obesitas

Obesitas dapat menyebabkan KSH melalui NAFLD, NASH, sirosis, lalu kanker hati. Obesitas juga dapat menyebabkan KSH pada tikus melalui produksi sitokin IL-6 dan TNF yang meningkat, yang menyebabkan inflamasi hati dan aktivasi faktor transkripsi onkogenik STAT3.¹⁵ Obesitas juga meningkatkan prevalensi KSH pada populasi umum dan terutama pada pasien VHB dan VHC.¹⁴

Pasien obesitas dengan sirosis mempunyai kemungkinan 47 kali lebih besar terkena kanker hati dibandingkan pasien tanpa penyakit hati, dan terdapat bukti kuat bahwa obesitas berdampak pada perkembangan kanker hati dan meningkatkan angka kematian. Obesitas merupakan faktor risiko yang diketahui untuk banyak penyakit kanker, namun secara signifikan terkait dengan kanker hati.¹⁶





Gambar 2. Penyebab karsinoma hepatoseluler non-sirosis.¹⁴

2.3 Gejala Klinis

Manifestasi klinisnya sangat bervariasi, dari asimtomatik hingga yang gejala dan tandanya sangat jelas dan disertai gagal hati. Gejala yang paling sering adalah nyeri atau perasaan tidak nyaman di kuadran kanan-atas abdomen. Pasien sirosis hati yang disertai keluhan nyeri di kuadran kanan atas atau teraba pembengkakan lokal di hepar patut dicurigai menderita KSH. Juga harus diwaspadai bila ada keluhan rasa penuh di abdomen disertai perasaan lesu, penurunan berat badan dengan atau tanpa demam. Keluhan gastrointestinal lain adalah anoreksia, kembung, konstipasi atau diare. Sesak napas dapat dirasakan akibat besarnya tumor yang menekan diafragma atau karena sudah ada metastasis di paru. Sebagian besar pasien KSH sudah menderita sirosis hati,



baik yang masih dalam stadium kompensasi, maupun yang sudah menunjukkan tanda-tanda gagal hati.¹

Temuan fisik tersering pada KSH adalah hepatomegali dengan atau tanpa “bruit” hepatic, splenomegaly, ascites, ikterus, demam dan atrofi otot. Sebagian dari pasien yang di rujuk ke rumah sakit karena perdarahan varises esophagus atau SBP ternyata sudah menderita KSH.¹

2.4 Pemeriksaan Laboratorium

Alfa- Fetoprotein (AFP)

Penanda serologis KSH yang paling umum adalah AFP. Alfa- Fetoprotein telah digunakan untuk skrining, diagnosis, prognosis dan evaluasi terapeutik KSH sejak diidentifikasi sebagai biomarker onkofetal. Selain itu juga diterapkan sebagai indikator pada beberapa kriteria baru pemilihan penerima transplantasi hati.¹⁹

Alfa-Fetoprotein pada ambang batas 400ng/ml, direkomendasikan sebagai kriteria diagnostik untuk KSH, meskipun lebih dari 40% KSH memiliki kadar AFP normal, dan peningkatan kadar AFP dapat diamati pada kanker lain, termasuk kolangiokarsinoma intrahepatik, kanker lambung, dan tumor sel germinal.¹³ Peningkatan kadar AFP mungkin menunjukkan KSH, tetapi kadar normal tidak boleh digunakan untuk mengesampingkan diagnosis, terutama pada pasien dengan faktor risiko tinggi. Tingkat AFP bagaimanapun, mungkin memiliki peran dalam pengawasan tumor dan prognosis.¹⁴

Dalam mendeteksi KSH, serum AFP mempunyai kisaran rentang sensitivitas 39-

fisitas 76-94%.² Studi Chaminda, dkk. menunjukkan bahwa pada pasien



KSH dengan etiologi non-viral, sebanyak 58,8% pasien KSH dinyatakan memiliki serum AFP normal ($<10\text{ng/ml}$). Serum AFP yang tampak normal pada kasus KSH etiologi non-viral menyebabkan pasien KSH tidak terdiagnosis segera dan terlambat mendapat tindakan selanjutnya.⁵

2.5 Radiologi

1. Ultrasonografi (USG) Abdomen

Ultrasonografi adalah tes non-invasif yang memungkinkan penentuan ukuran, lokasi, morfologi dan keterlibatan vaskular dari lesi. Penampilan KSH pada USG bervariasi dan tidak spesifik mulai dari lesi hipo atau hiperekoik dengan atau tanpa heterogenitas atau area nekrotik.¹⁴ USG color Doppler sangat berguna untuk membedakan KSH dari tumor hepatic lain.¹

Rekomendasi dari Asia–Pacific clinical practice guidelines USG adalah tes skrining dan bukan tes diagnostik untuk KSH. Karena prognosis KSH sangat bergantung pada tahap deteksi tumor, deteksi KSH pada tahap awal perkembangannya sangat penting untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien.²⁰

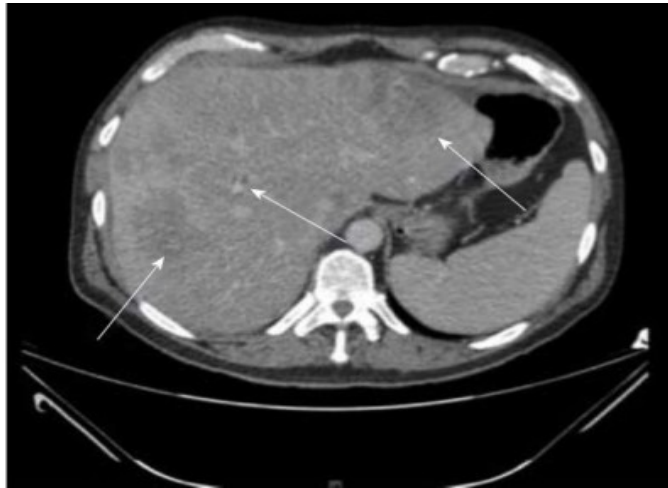
Meskipun USG adalah modalitas yang paling banyak digunakan untuk skrining dan surveilans KSH, sensitivitas surveilans yang dilaporkan berada pada kisaran 40–81% dengan spesifisitas 80–100%.²⁰

2. Computed Tomografi (CT) Scan

Computed Tomografi memiliki tingkat kepercayaan yang lebih tinggi dalam mendiagnosis KSH, oleh karena itu teknik yang tepat dan pemberian kontras, sangat penilaian yang akurat (Gambar 3). Kriteria diagnostik utama mencakup



hipervaskularisasi pada fase “wash-in” arteri dan washout selama fase peningkatan portal, yang serupa pada hati sirosis dan non-sirosis.¹⁴



Gambar 3. CT Scan dari seorang pria berusia 55 tahun ditemukan menderita karsinoma hepatoseluler multifokal di lobus kanan hati pada pencitraan yang dilakukan dengan keluhan sakit perut dan penyakit kuning.¹⁴

3. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Magnetic Resonance Imaging lebih unggul daripada CT untuk diagnosis KSH. Kemunculannya pada urutan T1 bervariasi tergantung pada derajat fibrosis, nekrosis, dan lemak tetapi lebih sering muncul sebagai lesi hipointens. Penampilannya pada T2 juga bervariasi tetapi umumnya berupa lesi hiperintens. Akumulasi lemak intraseluler, yang terdapat pada 10%-17% kanker hati non sirosis dan 36% kanker hati yang berdiferensiasi baik, lebih mudah dideteksi dengan MRI dibandingkan dengan CT Scan/USG dan menandakan prognosis yang lebih baik.¹⁴





Gambar 4. MRI pria berusia 61 tahun dengan virus hepatitis C, tanpa sirosis menunjukkan lesi massa berukuran 2,8 cm × 3 cm di segmen 5 yang konsisten dengan karsinoma hepatoseluler.¹⁴

Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa MRI memiliki sensitivitas yang lebih tinggi (82% vs. 66%), dengan spesifisitas yang serupa (92% vs. 91%) dibandingkan CT untuk mendiagnosis KSH. Namun, kedua teknik tersebut sama-sama direkomendasikan oleh AASLD, mengingat perbedaan kecil dalam akurasi ini bergantung pada keahlian di lokasi dan MRI dikaitkan dengan biaya yang lebih tinggi, kompleksitas teknis, dan potensi masalah kualitas terkait dengan waktu kontras, gerakan, dan pernapasan.¹³

2.6 Biopsi Hati

Diagnosis melalui biopsi hati mungkin hanya diperlukan jika hasil pencitraan tidak meyakinkan untuk KSH.^{14,21} Biopsi tidak direkomendasikan oleh AASLD untuk lesi > 1 cm jika dua pemeriksaan pencitraan berbeda menghasilkan temuan yang sesuai. Biopsi



hati mungkin diperlukan pada pasien yang bukan kandidat untuk reseksi kuratif, untuk menegakkan diagnosis guna tujuan terapi sistemik atau transplantasi.¹⁴

Diagnosis patologis KSH harus didasarkan pada definisi dari Kelompok Konsensus Internasional untuk Neoplasia Hepatoseluler. Kelompok ini mengusulkan gambaran histologis utama KSH, yang meliputi invasi stroma, peningkatan densitas sel, adanya saluran portal intratumoral, arteri yang tidak berpasangan, pseudoglandular pattern dan perubahan lemak difus. Biopsi harus dinilai oleh ahli hepatopatologi, dan penggunaan pewarna khusus dapat membantu mengatasi ketidakpastian diagnostik.¹³

2.7 Diagnosis

Kriteia diagnosis KSH berdasarkan Konsensus Nasional Penatalaksanaan Karsinoma Sel Hati 2017 ditentukan berdasarkan tiga faktor, yakni latar belakang penyakit hati kronik, penanda tumor dan pemeriksaan radiologi. Kriteria diagnosis KSH dapat dilihat pada table (dimodifikasi dari consensus KSH yang dikembangkan oleh *Japan Society of Hepatology*).¹⁵

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Karsinoma Sel Hati.¹⁵

A. Penyakit hati yang mendasari (satu faktor positif)
• Penyakit hati terkait hepatitis B • Penyakit hati terkait hepatitis C • Sirosis hati
B. Penanda tumor (salah satu pemeriksaan positif)
• AFP ≥ 200ng/mL dan cenderung meningkat • PIVKA-II (≥ 40 mAU/mL) dan cenderung meningkat
C. Gambaran radiologi khas
Hipervaskular pada fase arterial dan <i>washout</i> pada fase vena porta atau fase <i>delayed</i> pada pemeriksaan CT scan atau MRI 3 fase
B + C atau B+C : Diagnosis KSH dapat ditegakkan atau B saja : Sangat mencurigakan suatu KSH sehingga



dibutuhkan pemeriksaan CT scan atau MRI 3 fase

- C saja : Lanjutkan dengan biosi hati
- Apabila didapatkan nodul dengan gambaran atipikal, khususnya nodul hipervaskular tanpa *washout* pada fase vena porta atau nodul hipovaskular pada fase arterial, pasien harus menjalani pemeriksaan lanjutan

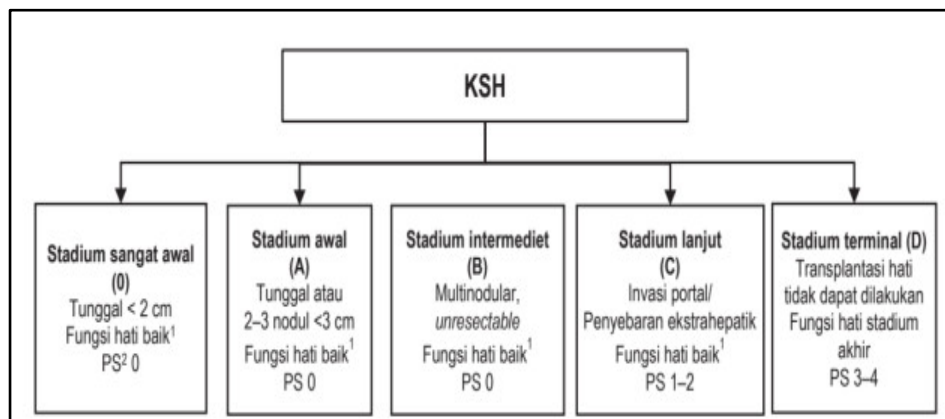
Keterangan: AFP: alfa-fetoprotein, PIVKA-II: *proteins induced by vitamin K absence-II*.

Apabila didapatkan nodul yang tidak memberikan gambaran khas KSH pada pemeriksaan CT scan dan MRI 3 fase, diperlukan pemeriksaan lanjutan, yaitu biopsy core atau pemeriksaan MRI dengan kontras *gadolinium ethoxybenzy dimeglumine* (Gd-EOB-DTPA)/ *gadoxetic acid* yang spesifik untuk hepatobilier atau *contras-enhanced ultrasonography* (CEUS).¹⁵

2.8 Stadium

Penilaian stadium KSH tidak seperti penilaian kanker lain yang umumnya menggunakan sistem TNM (tumor, node, metastasis). Hal ini disebabkan karena selain ekstensi tumor, penyakit hati yang mendasari juga turut berperan dalam menentukan prognosis pasien. Sebagai contoh, KSH berukuran 5 cm yang ditemukan pada pasien sirosis hati dekompensata akan memiliki prognosis yang berbeda dibandingkan dengan KSH berukuran 5 cm yang ditemukan pada pasien non-sirotik atau pasien sirosis kompensata. Dengan demikian, sistem pembagian stadium KSH yang ideal adalah sistem yang mengikutsertakan penilaian ekstensi tumor sekaligus derajat fungsi hati. Saat ini sistem yang mengakomodasi ekstensi tumor dan derajat fungsi hati adalah sistem BCLC.²





Gambar 5. Sistem Stadium Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).²

Komponen yang dinilai dalam sistem ini adalah ekstensi tumor, gejala konstitusional atau performance status berdasarkan klasifikasi the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Tabel 2), dan derajat fungsi hati berdasarkan kriteria Child-Pugh (Tabel 3).²

Konsensus ini mengadopsi sistem BCLC dalam hal pembagian stadium, namun tidak mengadopsi sistem ini dalam hal strategi terapi karena KSH bersifat heterogen. Pasien pada stadium yang sama, khususnya stadium BCLC B, dapat memiliki prognosis dan respons terapi yang berbeda, tergantung pada jumlah nodul, ukuran nodul, serta derajat fungsi hati. Oleh karena itu, konsensus ini mengadopsi algoritma tatalaksana yang dianut oleh Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) dengan sedikit modifikasi (Gambar 6). Algoritma terapi ini diharapkan mempermudah dokter untuk menentukan kapan harus merujuk pasien KSH ke pusat kesehatan yang lebih tinggi untuk mendapatkan terapi lebih lanjut. Pembagian stadium tetap dilakukan berdasarkan sisten BCLC dengan tujuan untuk menentukan prognosis dan

n sistem stadium yang digunakan untuk penelitian di bidang KSH.²



Tabel 2. Skala Performance Status Berdasarkan Klasifikasi the *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)²

Nilai	Deskripsi
0	Aktivitas normal
1	Terdapat gejala, namun hampir sepenuhnya mandiri dalam melakukan aktivitas sehari-hari
2	< 50% waktu dalam satu hari dihabiskan di tempat tidur
3	Perlu berada di tempat tidur selama >50% waktu dalam satu hari
4	Tidak dapat beranjak dari tempat tidur
5	Meninggal

Tabel 3. Skor Child-Pugh

Faktor	Satuan	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Bilirubin serum	mg/dL	< 2	2-3	>3
Albumin serum	g/dL	>3,5	3-3,5	<3
Masa protrombin	- Pemanjangan detik dibandingkan dengan nilai kontrol	0-4	4-6	>6
	- INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Asites		Tidak ada	Mudah dikendalikan	Sulit dikendalikan
Ensefalopati hepatic		Tidak ada	Minimal	Berat

Keterangan: Skor 5-6: Child-Pugh A, 7-9: Child-Pugh B, dan 10 – 15: Child-Pugh C, INR: international normalized ratio.²

2.9 Tatalaksana

Modalitas terapi pada KSH meliputi terapi yang bersifat kuratif dan bersifat paliatif.

Terapi yang berpotensi kuratif adalah reseksi, transplantasi hati dan ablasi. Terapi yang

bersifat paliatif adalah *transarterial chemoembolization* (TACE), *stereotactic body*

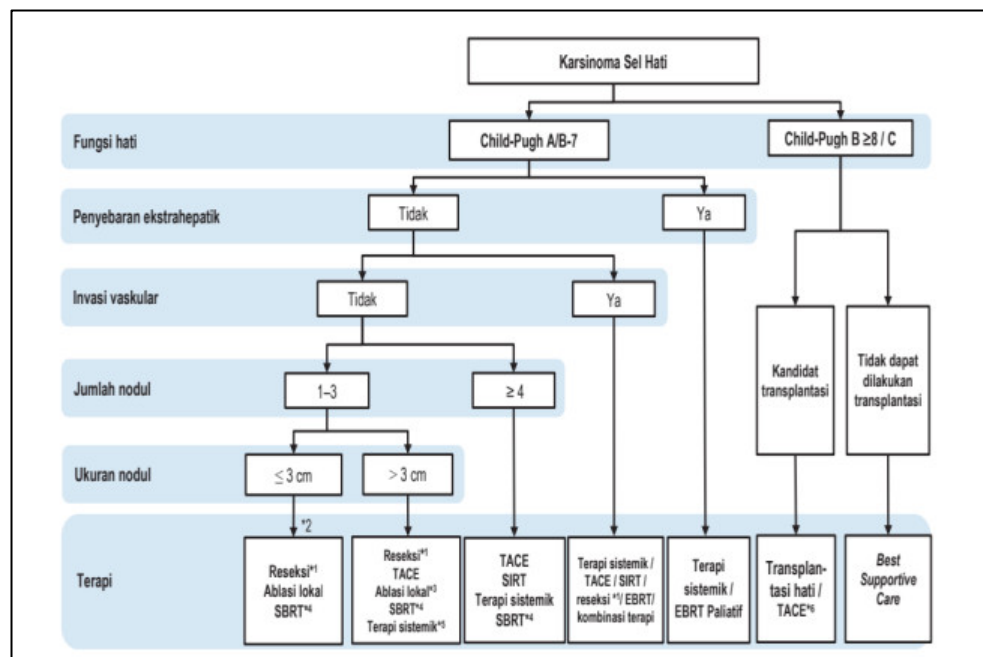
py (SBRT), *external beam radiation therapy* (EBRT), *selective internal*

py (SIRT) dan terapi sistemik. Dalam menentukan terapi KSH, terdapat



beberapa tahap yang perlu diperhatikan pada gambar 6. Pilihan modalitas terapi KSH ditentukan berdasarkan derajat fungsi hati, status performans dan beban tumor (penyebaran ekstrahepatik, invasi vaskular, jumlah dan ukuran nodul). Syarat ECOG 0–1 harus terpenuhi untuk terapi surgikal dan lokoregional dan syarat ECOG 0-2 harus terpenuhi untuk terapi sistemik.²

Tatalaksana KSH sebaiknya di bicarakan dalam tim multidisiplin yang umumnya tersusun atas hepatolog, bedah hepatobilier dan atau transplantasi, onkolog, ahli radiologi intervensi, ahli radiologi, ahli patologi dan perawat.²



Gambar 6. Algoritma Tatalaksana Karsinoma Sel Hati.²

1. Reseksi Hati



Reseksi hati merupakan terapi kuratif utama untuk KSH. Sama seperti terapi untuk kanker lain. Sayangnya, hanya kurang 30% pasien KSH yang

merupakan kandidat yang sesuai untuk reseksi. Hal ini disebabkan karena seringkali pada saat terdiagnosis, sudah didapatkan lesi multiple yang terjadi pada penyakit kronik.¹⁵

Reseksi hati juga merupakan terapi pilihan pada KSH non-Sirotik, khususnya apabila reseksi dapat dilakukan dengan resiko komplikasi yang rendah dan dapat memberikan luaran yang cukup baik.^{2,13,15} Reseksi hati dapat memberikan luaran terbaik, yaitu angka kesintasan lima tahun sebesar 60-80%.¹⁵

Dalam pedoman paling populer saat ini, pembedahan dibatasi pada pasien yang berada pada tahap penyakit yang sangat awal dengan skor BCLC 0 atau A. Pedoman AASLD dan EASL mengikuti rekomendasi BCLC yang menetapkan indikasi reseksi hati hanya direkomendasikan untuk pasien dengan nodul tunggal dan Child-Pugh kelas A tanpa bukti hipertensi portal.^{20,22}

2. Transplantasi Hati

Transplantasi hati secara teori merupakan terapi kuratif terbaik untuk pasien KSH karena dapat mencapai batas reseksi terluas untuk kanker hati, mengganti hati tersisa yang memiliki resiko mengalami keganasan, dan mengembalikan fungsi hati.¹⁵ Transplantasi hati dapat dilakukan pada pasien dengan gangguan fungsi hati yang berat (CTP C atau B dengan skor 8 atau lebih) dan memiliki tumor berukuran kecil yang masuk dalam kriteria transplantasi.^{2,13,15}

Untuk pasien dengan kanker hati stadium awal yang tidak memenuhi syarat untuk menjalani reseksi karena disfungsi hati atau multifokalitas tumor, Transplantasi



merupakan strategi pengobatan yang optimal karena dapat menyembuhkan kanker hati dan penyakit hati yang mendasarinya.¹³

Hambatan utama terhadap transplantasi hati adalah kurangnya ketersediaan allograft hati dibandingkan dengan permintaan.¹³ Program transplantasi hati berbiaya amat besar dan hanya dapat dilakukan pada beberapa rumah sakit yang memiliki tim multidisiplin dan terlatih.²

3. Ablasi Lokal

Pasien dengan KSH soliter yang tidak memenuhi syarat atau menolak untuk operasi harus dipertimbangkan untuk terapi kuratif ablasi. Ablasi adalah terapi yang dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan tumor yang memerlukan hepatektomi atau pasien dengan KSH stadium sangat awal karena uji coba RCT menunjukkan bahwa ablasi memberikan kelangsungan hidup yang serupa dan hemat biaya dibandingkan dengan reseksi pada pasien dengan KSH <2 cm, namun, reseksi memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik bagi pasien dengan tumor yang lebih besar.¹³

Apabila nodul berjumlah ≤ 3 buah dan berukuran ≤ 3 cm, pilihan terapi adalah reseksi atau ablasi lokal atau transplantasi hati. Ablasi lokal dapat berupa ablasi radiofrequency ablation (RFA) atau injeksi etanol perkutan/percutaneous ethanol injection (PEI) atau microwave ablation (MWA) dan diutamakan pada pasien dengan sirosis hati.²

Teknik ablasi yang pertama kali digunakan adalah injeksi etanol perkutan (PEI).

Pada teknik ini, etanol diinjeksikan ke dalam nodul untuk menginduksi nekrosis

a lesi akibat dehidrasi sel, denaturasi protein dan oklusi kimiawi



pembuluh darah tumor berukuran kecil yang disebabkan oleh etanol. Teknik yang saat ini lebih sering digunakan dan banyak diteliti adalah RFA. Teknik ini menggunakan energi elektromagnetik untuk memanaskan jaringan tumor. Efikasi RFA maupun PEI dinilai satu bulan setelah terapi dengan menggunakan CT scan abdomen 3 fase.¹⁵

4. Radioterapi

Radioterapi sebagai tatalaksana KSH saat ini semakin banyak digunakan di berbagai Negara.¹⁵ Pada pasien yang tidak dapat menerima ablasi termal, dapat dilakukan *external beam radiation therapy* (EBRT), termasuk *proton beam therapy* (PBT) dan *stereotactic body radiation therapy* (SBRT) yang diberikan dalam lima sesi atau kurang, merupakan metode lain untuk mencapai pengendalian lokal yang tahan lama. Berbeda dengan ablasi, EBRT dapat digunakan untuk tumor sentral dan tumor yang berdekatan dengan struktur pembuluh darah, tanpa batasan usia atau ukuran absolut (walaupun sebagian besar data untuk KSH <8 cm). EBRT harus dihindari pada pasien dengan disfungsi hati yang signifikan (misalnya skor Child-Turcotte-Pugh ≥ 8 , asites yang tidak terkontrol, atau ensefalopati hepatik yang tidak terkontrol) mengingat risiko cedera hati akibat radiasi. KSH yang berdekatan dengan lambung atau usus juga tidak cocok untuk EBRT mengingat risiko ulserasi.²

Pada pasien yang tidak memungkinkan untuk dilakukan reseksi, RFA, maupun injeksi etanol karena beberapa sebab, seperti lokasi tumor, terapi alternatif adalah SBRT yang memberikan luaran kontrol lokal efektif dengan toksisitas yang serupa. SBRT juga dapat menjadi alternatif bridging therapy bila RFA atau TACE tidak memungkinkan.²



al Chemoembolization (TACE)

Transarterial Chemoembolization (TACE) adalah suatu teknik perkutaneus yang menggunakan fluoroskopi dan pendekatan melalui arteri femoralis untuk memberikan obat kemoterapi kedalam pembuluh darah arteri hepatis yang memperdarahi tumor dan dilanjutkan dengan embolisasi menggunakan materi permanen atau temporer. Tujuan TACE adalah memberikan efek sitotoksik yang kuat dan iskemia pada jaringan tumor.

Obat kemoterapi yang digunakan antara lain adalah dokсорubisin, mitomisin, epirubicin 5-fluorouracil dan cisplatin. Obat-obat ini ini diemulsikan dengan lipiodol yang berfungsi sebagai zat pembawa kemoterapi ke dalam tumor. Lipiodol secara selektif dapat bertahan di dalam nodul tumor selama beberapa minggu hingga lebih dari satu tahun karena tumor memiliki vaskularisasi yang lebih banyak dibandingkan dengan jaringan hati yang sehat dan tidak memiliki sel Kupffer. Tindakan ini harus dibedakan dengan *Transarterial Chemoinfusion (TACI)* atau *chemo-lipiodolization* yang hanya memberikan zat kemoterapi yang dicampurkan dengan lipiodol secara intra-arterial tanpa dilanjutkan dengan embolisasi.¹⁵

6. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT)/ Transarterial radioembolization (TARE)

Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) juga disebut radioembolisasi didefinisikan sebagai pemasukan zat radioaktif seperti Lipiodol550 berlabel 131-Iodine atau mikrosfer yang mengandung yttrium-90 511 atau zat serupa ke dalam arteri hepatis.²³ SIRT dengan Yttrium-90 baru-baru ini ditetapkan sebagai pengobatan yang dapat diterima untuk KSH soliter yang tidak dapat direseksi. SIRT dapat digunakan

intra-arteri alternatif yang diterima untuk KSH stadium menengah.¹³



7. Terapi Sistemik

Terapi sistemik menjadi terapi pilihan bagi pasien KSH stadium lanjut yang tidak dapat dilakukan reseksi, transplantasi, maupun terapi lokoregional.^{2,13} Pada beberapa pasien dengan kanker hati stadium menengah (BCLC Tahap B), dan mereka yang mengalami perkembangan penyakit. Meskipun telah dilakukan terapi lokoregional dapat diberikan terapi sistemik.¹³

Terapi sistemik juga menjadi terapi utama untuk pasien KSH dengan invasi vaskular, metastasis ekstrahepatik, dan gejala terkait kanker (status performans ECOG 1–2).²

Terapi sistemik untuk KSH secara umum dibagi tiga, yaitu terapi target molekular, penghambat immune checkpoint (imunoterapi), dan kombinasi imunoterapi dengan anti-VEGF (atezolizumab dan bevacizumab). Terapi target molekular terdiri atas sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib, dan ramucirumab, sedangkan penghambat immune checkpoint terdiri atas atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, dan ipilimumab. Pemberian terapi sistemik sebaiknya dibahas dalam tim multidisiplin dan dengan mempertimbangkan komorbiditas pasien.²

Ketiga macam terapi sistemik tersebut bukan kemoterapi sistemik. Kemoterapi sistemik dapat membunuh sel normal pada saat mengeliminasi sel kanker, sebaliknya terapi target tidak membunuh sel normal. Terapi target ditujukan pada protein abnormal yang diproduksi oleh gen-gen yang mengalami mutasi (onkogen) yang menyebabkan pertumbuhan sel abnormal. Dengan demikian terapi target hanya menyasar pada protein

kanker dan tidak mengganggu sel sehat.²



2.10. Tingkat Kelangsungan Hidup KSH

Kesintasan KSH berkorelasi erat dengan stadium tumor, dengan diagnosis dini dikaitkan dengan lebih dari 70% tingkat kelangsungan hidup dalam 5 tahun, sedangkan stadium lanjut dapat memiliki tingkat kelangsungan hidup kurang dari 20% dalam interval yang sama.¹²

Penelitian menunjukkan bahwa infeksi VHB yang mendasari mempunyai dampak paling besar terhadap kelangsungan hidup secara keseluruhan, diikuti oleh VHC, gangguan metabolisme, dan penyakit hati alkoholik. Menurut studi tahun 2020 yang menggunakan *Program Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) dari Institut Kanker Nasional Amerika Serikat, median waktu kelangsungan hidup setelah diagnosis KSH pada pasien dengan etiologi VHB (10, 3 bulan), VHC (8, 3), gangguan metabolisme (7, 6 bulan), dan penyakit hati alkoholik (6, 1 bulan).¹² Sedangkan menurut skoring BCLC, kelangsungan harapan hidup rata-rata pasien dengan KSH untuk BCLC 0/A adalah lebih dari 5 tahun, BCLC B 2,5 tahun, BCLC C 2 tahun dan BCLC D 3 bulan.²⁴

