

Hasil Penelitian Akhir

**ANALISIS KADAR *GLYPICAN-3* (GPC3) DAN *ALPHA-FETOPROTEIN* (AFP) PADA PASIEN *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* (HCC)**

**ANALYSIS OF *GLYPICAN-3* (GPC3) AND *ALPHA-FETOPROTEIN* (AFP) LEVELS IN *HEPATOCELLULAR CARCINOMA* (HCC) PATIENTS**

**YUNIANINGSIH SELANNO**

**C085181007**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**ANALISIS KADAR *GLYPICAN-3 (GPC3)* DAN *ALPHA-FETOPROTEIN (AFP)* PADA PASIEN *HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**YUNIANINGSIH SELANNO**

**C085181007**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KARYA AKHIR**


**ANALISIS KADAR GLYPICAN-3 (GPC3) DAN ALPHA-FETOPROTEIN (AFP)  
PADA PASIEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)**

Disusun dan diajukan oleh :

**YUNIANINGSIH SELANNO**  
Nomor Pokok: C085181007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 15 September 2022  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

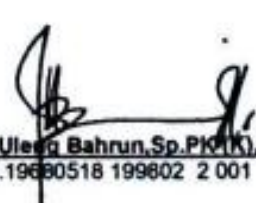


  
dr. Mutmainnah, Sp.PK (K)  
Pembimbing Utama

  
dr. dr. Feni Eka, M.Si, Sp.PK (K)  
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan  
Fakultas Kedokteran

  
dr. Uleg Bahrin, Sp.PK (K), PhD  
NIP. 19690518 199602 2 001

  
Prof. Dr. dr. Husein Basyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK, M.Kes  
NIP. 19680630 196802 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : YUNIANINGSIH SELANNO

Nomor Pokok : C085181007

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2022

Yang menyatakan,

  
YUNIANINGSIH SELANNO

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “**ANALISIS KADAR GLYPICAN-3 (GPC3) DAN ALPHA-FETOPROTEIN (AFP) PADA PASIEN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC)**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Mutmainnah, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama dan Dr. dr. Tenri Esa, Msi, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Nu'man As. Daud SpPD-KGEH sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes. guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati serta memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K) guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik sekaligus Manajer PPDS FK-UNHAS periode 2018-2022, dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana dan senantiasa membimbing dan

memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.

6. Dr. dr. Tenri Esa, Msi, Sp.PK(K), Ketua Program Studi Ilmu patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2022, atas bimbingan dan arahan pada masa pendidikan penulis, serta penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis agar lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2021, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
9. Dokter pembimbing akademik sekaligus ketua penasehat penelitian akhir saya, dr. Mutmainnah Sp.PK(K), guru yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta motivasi selama mengerjakan karya akhir ini.
10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.

11. Pembimbing metodologi penelitian, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
12. Dosen-dosen penguji: DR. dr. Nu'man As. Daud, Sp.PD-KGEH dan dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
13. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
14. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
15. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani Pendidikan.



16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan periode Juli 2018 *Glukosa gang*: dr Tari, dr Cici, dr Uswa, dr Felis, dr Ita, dr Uli dan dr Nenden yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
18. Seluruh teman-teman residen Patologi Klinik serta analis yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
19. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
20. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada almarhum kedua orang tua saya, adik-adik saya tercinta serta seluruh keluarga besar atas doa, semangat dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, Agustus 2022

Yunianingsih Selanno

## ABSTRAK

Yunianingsih Selanno. *Analisis Kadar Glypican 3 (GPC3) dan Alpha-Fetoprotein (AFP) pada pasien Hepatocellular Carcinoma (HCC)* (dibimbing oleh Mutmainnah, Tenri Esa)

*Hepatocellular carcinoma (HCC)* merupakan keganasan hati primer yang berasal dari sel hepar (hepatosit). Berdasarkan data statistik dari *Globocan* tahun 2020, kanker hati primer merupakan kanker keenam yang paling sering di diagnosis dan penyebab kematian ketiga akibat kanker di seluruh dunia. Alpha-Fetoprotein (AFP) dan Glypican 3 (GPC3) adalah penanda tumor yang diproduksi oleh sel kanker atau respon tubuh selama proses proliferasi sel kanker yang secara akurat menunjukkan keberadaan dan pertumbuhan sel kanker. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis kadar GPC3 dan AFP serum pada pasien HCC.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel pasien HCC yang berjumlah 85 sampel yang dikelompokkan berdasarkan HCC dengan sirosis dan tanpa sirosis serta berdasarkan stadium BCLC. AFP diperiksa menggunakan metode ELFA, sedangkan GPC3 diperiksa menggunakan metode ELISA. Seluruh data yang diperoleh diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Hasil penelitian diperoleh bahwa pasien HCC berjenis kelamin laki-laki (82,2 %), lebih banyak dibandingkan wanita (11,8%) dengan rerata usia 54,3 tahun. Rerata kadar GPC3 adalah 0,57 ng/mL dan rerata AFP didapatkan 484,44 ng/mL. Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara GPC 3 dan AFP pada pasien HCC dengan sirosis dan tanpa sirosis serta berdasarkan stadium BCLC.

Kata kunci: HCC, AFP, GPC3

## **ABSTRACT**

Yunianingsih Selanno. Analysis of Glypican 3 (GPC3) and Alpha-Fetoprotein (AFP) levels in Hepatocellular Carcinoma (HCC) patients (supervised by Mutmainnah, Tenri Esa)

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary liver malignancy originating from liver cells (hepatocytes). Based on statistical data from Globocan in 2020, primary liver cancer is the sixth most frequently diagnosed cancer and the third leading cause of cancer death worldwide. Alpha-Fetoprotein (AFP) and Glypican 3 (GPC3) are tumor markers produced by cancer cells or the body's response during the process of cancer cell proliferation that accurately indicates the presence and growth of cancer cells. The purpose of this study was to analyze serum GPC3 and AFP levels in HCC patients.

This study with a cross sectional design used a sample of 85 HCC patients grouped by HCC with cirrhosis and without cirrhosis and based on BCLC stage. AFP was examined using the ELFA method, while GPC3 was examined using the ELISA method. All data obtained were processed by appropriate statistical methods.

The results of the study showed that there were more male (82.2%) male HCC patients than female (11.8%) with a mean age of 54.3 years. The mean GPC3 level was 0.57 ng/mL and the average AFP was 484.44 ng/mL. There was no significant difference between GPC 3 and AFP in HCC patients with cirrhosis and without cirrhosis and based on BCLC stage.

Keywords: HCC, AFP, GPC3

**DAFTAR ISI**

	<b>Halaman</b>
PRAKATA	i
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	7
D. Hipotesa Penelitian	7
E. Manfaat Penelitian	8
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. <i>Hepatocellular Carcinoma (HCC)</i>	
1. Definisi	9

2. Anatomi, Fisiologi dan Histologi Hati	9
3. Epidemiologi	12
4. Etiologi dan Faktor Resiko	13
5. Patogenesis	21
6. Diagnosis	27
7. Stadium HCC	33
8. Komplikasi	37
B. Alpha Fetoprotein	37
C. Glypican 3	40
D. Kerangka Teori	46
E. Kerangka Konsep	47
F. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	48
<b>III. METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian	50
B. Tempat dan Waktu Penelitian	50
C. Populasi Penelitian	50
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	51
E. Perkiraan Besar Sampel	51
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	52
G. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	53
H. Cara Kerja	53

I. Prosedur Pemeriksaan Kadar AFP	54
J. Prosedur Pemeriksaan Kadar Glypican 3	58
K. Skema Alur Penelitian	64
L. Metode Analisis	65
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	66
B. Pembahasan	70
C. Keterbatasan Penelitian	75
D. Ringkasan Penelitian	76
V. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	77
B. Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN	88

**DAFTAR TABEL**

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Perbedaan HCC pada Hati dengan Sirosis dan Tanpa Sirosis	18
2. Kriteria Diagnostic HCC	28
3. Biomarker <i>Hepatocellular Carcinoma</i> (HCC)	31
4. Sistem Staging Modifikasi UICC	34
5. Klasifikasi stadium HCC berdasarkan BCLC	35
6. Sistem Skor Child-pugh	36
7. <i>Okuda Stage</i>	36
8. Isi Kit AFP	55
9. Deskripsi Reagen Strip AFP	56
10. Komposisi dan Konsentrasi Larutan standar Glypican 3	60
11. Karakteristik subyek penelitian	67
12. Perbedaan Kadar GPC3 dan AFP pada pasien HCC dengan Sirosis	68
13. Perbedaan Kadar GPC3 dan AFP berdasarkan stadium BCLC	69



**DAFTAR GAMBAR**

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Anatomi Hepar	10
2. Patogenesis Karsinoma Hepatoseluler	23
3. Skema Perkembangan dalam Proses Hepatokarsinogenesis	24
4. Perkembangan Histopatologi dan Fitur molekulr HCC	25
5. Rekomendasi Diagnosis HCC menurut EASL dan AORTC	27
6. USG Hati dengan Gambaran HCC	32
7. Gambaran CT dan MRI pada Pasien HCC	33
8. Mekanisme AFP pada Pertumbuhan Sel Kanker	39
9. Struktur Protein GPC3	42
10. Peran GPC3 dalam perkembangan HCC	44
11. Normogram Harry King	52
12. Strip Reagen dengan Foil berlabel	56
13. Larutan Standar dan Pengenceran	60
14. Prinsip Tes Elisa	61

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Persetujuan Etik	88
2. Naskah Penjelasan Untuk mendapatkan Persetujuan	89
3. Formulir <i>Inform Consent</i>	91
4. Data Penelitian	92
5. <i>Curriculum Vitae</i>	95

**DAFTAR SINGKATAN**

AASLD	<i>American Association for Study Liver Disease</i>
AFB1	Aflatoksin B1
AFP	Alpha-Fetoprotein
Akt	<i>Serine-Treonin Protein Kinase</i>
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanin Amino Transferase
ASR	Angka Survival Rate
AST	Aspartate Amino Transferase
APC	Adematous Polyposis of the Colon
BCLC	The Barcelona Clinic Liver Cancer
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
CC	<i>Cholangiocarcinoma</i>
CDKN2A	<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A</i>
cHCC-CC	Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma
COX-2	<i>Cyclooxygenase -2</i>
CT	Computed Tomography

CTNNB1	<i>Cadherine associated protein Beta 1</i>
DCP	<i>Des-Gamma-Carboxy Prothrombine</i>
DM	Diabetes Melitus
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ELFA	Enzyme Linked Immunofluorescent Assay
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESDO	<i>European Society of Digestive Oncology</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EPCAM	<i>Epithelial Cell Adhesion Molecule</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
FNA	<i>Fine Needle Aspiration</i>
FZD	Frizzled
GLOBOCAN	<i>Global Burden of Cancer</i>
GP73	Golgi Protein 73
GPC3	Glypican-3
GPI	<i>Glycosyl Phosphatidylinositol</i>
GSK-3b	Glikogen Sintase kinase-3b
HBV	Hepatitis B Virus

HCC	<i>Hepatocellular Carcinoma</i>
HCV	Hepatitis C Virus
H-DN	<i>High-grade Dysplastic Nodules</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
Hh	<i>Hedgehog</i>
HMGA1	<i>High Mobilyti group AT-hook 1</i>
ICC	<i>Intrahepatic Cholangiocarcinoma</i>
IGFs	<i>Insuline-like Growth Factors</i>
IMT	Indeks Masa Tubuh
INR	<i>Index Normalized Ratio</i>
JNK	<i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
kDa	Kilo Dalton
L-DN	<i>Low-grade Dysplastic Nodules</i>
LDLR	<i>Low Density lipoprotein Reseptor</i>
LED	Laju Endap darah
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NAFLD	<i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NASH	<i>Non Alcoholic Steatohepatitis</i>

NF-kB	<i>Nuclear Factor Kappa- Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
P53	<i>Protein 53</i>
PIVKA-II	<i>Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist II</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3 Kinases</i>
PRb	<i>Phosphor Retinoblastoma</i>
PT	<i>Protrombin Time</i>
RB1	<i>Retinoblastoma 1</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SNP	<i>Single-Nucleotide Polymorphism</i>
TGF-b	<i>Transforming Growth Factor-b</i>
TP 53	<i>Tumor Protein 53</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
USG	<i>Ultrasonography</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Wnt	<i>Wingless / Integrated</i>



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### A. LATAR BELAKANG

*Hepatocellular carcinoma* (HCC) merupakan keganasan hati primer yang berasal dari sel hepar (hepatosit) dan merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. (Balogh *et al.*, 2016) Berdasarkan data *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020 yang dirilis oleh *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa kanker hati primer merupakan kanker keenam yang paling sering di diagnosis dan penyebab kematian ketiga akibat kanker diseluruh dunia yaitu sekitar 906.000 kasus baru dan 830.000 kematian dengan tingkat insiden kematian adalah 2 sampai 3 kali lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan wanita. (Sung *et al.*, 2021) Kanker hati masih menjadi tantangan kesehatan global dan insidennya terus meningkat di seluruh dunia. Diperkirakan pada tahun 2025 lebih dari 1 juta orang akan terkena kanker hati setiap tahunnya. HCC adalah bentuk paling umum dari kanker hati dan menyumbang 90% kasus. (Llovet *et al.*, 2021)

Kanker hati primer terdiri dari *Hepatocellular carcinoma* (HCC), *Intrahepatic Cholangiocarcinoma* (ICC) dan *Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma* (cHCC-CC) dimana HCC mewakili 85% - 90%. Tingkat kelangsungan hidup pasien HCC bervariasi sesuai dengan stadium HCC berdasarkan *the Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) yaitu kelangsungan hidup rata-rata pasien HCC dengan BCLC A adalah 65 bulan, BCLC B 16



bulan, BCLC C 8 bulan dan BCLC D adalah 3-4 bulan. Selain itu, tidak ada terapi effective yang tersedia untuk HCC lanjut yang membuat diagnosis HCC pada tahap awal menjadi penting. (Liu *et al.*, 2020).

Data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi kanker terbanyak di Indonesia adalah kanker payudara (19,18%), kanker serviks (10,69%), kanker paru-paru (9,89%), kanker kolorektal (9,88%) dan kanker hati (6,08%) dengan ditemukan kasus HCC di Indonesia terjadi pada kelompok usia 50-60 tahun dengan perbandingan kasus yang terjadi antara laki-laki dan perempuan berkisar antara 2-6 : 1. Di Sulawesi Selatan sendiri berdasarkan hasil Riskesdas 2018 menyebutkan prevalensi kanker sebesar 1,7%.(Upriyono Pangribowo, 2019) Sedangkan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tercatat ada sekitar 6,2% atau 359 kasus kanker hati dan duktus intrahepatik sepanjang tahun 2015-2017, namun tidak disebutkan secara spesifik insiden HCC.(Fadillah D., 2017)

*Hepatocellular carcinoma* (HCC) terbentuk melalui proses hepatokarsinogenesis dimana terjadi transformasi sel-sel hati yang tidak ganas, akan menjadi HCC secara bertahap. Mekanisme molekuler dan seluler yang mendasari transformasi sel-sel yang semula tidak ganas menjadi HCC belum sepenuhnya diketahui.(Bruix and Sherman, 2011) . Faktor risiko HCC adalah infeksi kronis dengan hepatitis B virus (HBV) atau hepatitis C virus (HCV), makanan yang terkontaminasi aflatoxin, asupan alkohol yang berat, kelebihan berat badan, diabetes melitus tipe 2 dan merokok.(Sung *et al.*, 2021)

Perkembangan HCC terjadi secara *silent* yang pada tahap awal pasien tidak memiliki keluhan yang jelas dan gejala yang spesifik sehingga sulit dideteksi atau didiagnosis, inilah yang menjadi permasalahan pada negara-negara berkembang dengan sumber daya manusia (SDM) yang terbatas dalam mendiagnosis HCC. Pada stadium lanjut, gejala dan temuan klinis biasanya didapatkan nyeri perut kuadran kanan atas yang tidak jelas, hepatomegali, ikterus obstruktif, hemobilia, dan demam yang tidak diketahui penyebabnya. Pasien HCC awalnya mengalami sindrom paraneoplastik seperti hiperkolestolemia, hiperkalsemia, hipoglikemia dan eritrositosis. Penegakan diagnosa HCC didasarkan pada pemeriksaan laboratorium dan radiologi. Meskipun pedoman manajemen HCC saat ini tidak memerlukan biopsi hepar untuk membuktikan diagnosis. Lesi yang lebih besar dari 2 cm pada pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomograph Angiography* (CTA) dan hasil pemeriksaan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) meningkat lebih dari 400 ng/ml dan memiliki faktor risiko dapat didiagnosis HCC tanpa konfirmasi histologi, hal ini berdasarkan *European Association for the Study of the Liver* (EASL). (Dimitroulis *et al.*, 2017)

Konsensus Nasional penatalaksanaan karsinoma hepatoseluler tahun 2017 menyatakan bahwa HCC didiagnosis berdasarkan tiga faktor yaitu latar belakang penyakit hati kronik, penanda tumor dan pemeriksaan radiologi. Apabila terdapat sirosis hati, hepatitis B, hepatitis C kronik, peningkatan penanda tumor dan gambaran khas pada *imaging*, maka diagnosa HCC dapat ditegakkan. Gambaran khas yang dimaksud adalah

gambaran hipervaskuler pada fase arteri dengan menggunakan pemeriksaan CT scan tiga fase. Sensitivitas dari CT scan tiga fase dalam mendiagnosis HCC berukuran > 2cm adalah 89% - 100% tetapi pada lesi yang lebih kecil (1-2 cm) hanya 44% - 67%, selain itu pemeriksaan CT tiga fase juga membutuhkan biaya yang lebih mahal dan prosedur yang rumit.(Lesmana, 2017)

Penanda tumor merupakan zat yang diproduksi oleh sel kanker atau respon tubuh selama proses produksi dan proliferasi sel kanker yang secara akurat menunjukkan keberadaan dan pertumbuhan sel kanker. Secara khusus, ketersediaan biomarker bermanfaat untuk membedakan antara nodul regeneratif / displastik dan neoplastik pada pasien dengan sirosis dan bukti tentang lesi nodular akan sangat berguna dalam praktik klinis.(Budihusodo, 2014)

Alpha-Fetoprotein (AFP) adalah biomarker tumor yang digunakan untuk deteksi HCC. Temuan dari studi klinis sebelumnya menunjukkan bahwa serum AFP memiliki sensitivitas 41% - 65% dan spesifisitas 80% - 94% dengan nilai *cut off* adalah 20 ng/mL. Kadar AFP dapat meningkat pada beberapa kondisi seperti kehamilan, penyakit hati akut, tumor embrionik dan tumor gastrointestinal tertentu. selain itu, sekitar 40% dari HCC memiliki kadar AFP yang normal oleh karenanya biomarker diagnostik yang lebih sensitif dan akurat untuk diagnosis dini HCC pada pasien berisiko tinggi sangat diperlukan.(Tateishi *et al.*, 2012) Penilaian kadar AFP serum untuk skrining hepatoma tidak direkomendasikan oleh pedoman EASL-EORTC.(Galle *et al.*, 2018) Peningkatan kadar serum AFP lebih

jarang dikaitkan dengan HCC nonsirosis (31-67% kasus) dibandingkan dengan HCC sirosis (59-84%). Tingkat AFP serum yang melebihi 400 ng/dL didiagnostic HCC terlepas ada atau tidak adanya sirosis yang mendasarinya. (Gaddikeri *et al.*, 2014)

*Glypican-3* (GPC3) adalah proteoglikan heparan sulfat yang terikat pada membran plasma melalui *glycosyl phosphatidylinositol* (GPI). GPC3 terlibat dalam proses pengaturan pertumbuhan, proliferasi, invasi, diferensiasi dan migrasi sel. GPC3 diekspresikan secara berlebihan pada lebih dari 80% pasien HCC dan ekspresi GPC3 dalam jaringan tumor HCC berkontribusi untuk mempromosikan pertumbuhan HCC dengan merangsang pensinyalan Wnt sehingga GPC3 merupakan penanda potensial untuk HCC. (Tateishi *et al.*, 2012). Beberapa penelitian telah membahas keterlibatan GPC3 dalam berbagai jenis tumor termasuk HCC dan semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa sekitar 40% pasien HCC yang positif untuk GPC3 dan negatif untuk AFP. Hal ini menunjukkan peran GPC3 dalam mendiagnosis HCC dan keunggulannya atas AFP. Tidak ada korelasi antara tingkat GPC3 dan AFP yang menunjukkan bahwa keduanya merupakan parameter yang secara fungsional independen. (Xu *et al.*, 2019)

Penelitian yang dilakukan oleh Lee, *et al* menunjukkan GPC3 memiliki peran dalam mendiagnosis HCC pada pasien dengan tumor berukuran kecil. (Lee *et al.*, 2014) begitupun dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu, *et al* dimana GPC3 serum meningkat pada pasien HCC awal dengan kadar AFP serum < 400 ng/mL dan terjadi peningkatan

sensitivitas untuk mendiagnosis HCC apabila digabungkan parameter GPC3 dan AFP pada semua tahapan HCC.(Liu *et al.*, 2010)

Penelitian el-Saadany, *et al* yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi GPC3 dalam mendiagnosis HCC terutama pada pasien dengan serum AFP yang rendah dan didapatkan GPC3 meningkat secara signifikan pada HCC dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 95% pada pasien HCC dengan AFP <400 ng/ml dibandingkan sensitivitas dan spesifisitas AFP yaitu 50% dan 80%, sedangkan pada pasien HCC dengan AFP >400 ng/ml sensitivitas GPC3 adalah 84% dan spesifisitas 92% yang bila dibandingkan dengan sensitivitas dan spesifisitas AFP adalah 79% dan 90%. Kombinasi GPC3 dengan AFP mencapai sensitivitas tertinggi yaitu 98,5% dan spesifisitas 97,8%.(El-Saadany *et al.*, 2018) Penelitian yang dilakukan oleh Xu, *et al* menunjukkan bahwa GPC3 sebanding dengan AFP sebagai penanda HCC dan kombinasi AFP dan GPC3 dapat meningkatkan sensitivitas diagnostik HCC.(C.Xu, 2013)

Penelitian tentang penanda tumor GPC3 dan AFP pada pasien HCC di Indonesia khususnya di makassar sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian untuk menganalisis kadar GPC3 dan AFP pada pasien HCC.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar *Glypican-3* (GPC3) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) dengan sirosis dan tanpa sirosis?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar *Glypican-3* (GPC3) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) berdasarkan stadium BCLC?

### C. TUJUAN PENELITIAN

#### 1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar *Glypican-3* (GPC3) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)

#### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui perbedaan *Glypican-3* (GPC3) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC) dengan sirosis
- b. Mengetahui perbedaan *Glypican-3* (GPC3) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC) berdasarkan stadium BCLC

### D. HIPOTESA PENELITIAN

1. Terdapat perbedaan *Glypican-3* (GPC3) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC) dengan sirosis
2. Terdapat perbedaan *Glypican-3* (GPC3) dan *Alpha-Fetoprotein* (AFP) pada pasien *Hepatocellular carcinoma* (HCC) berdasarkan stadium BCLC

### **E. MANFAAT PENELITIAN**

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai Glypican-3 (GPC3) dan Alpha-Fetoprotein (AFP) pada pasien *Hepatocellular Carcinoma* (HCC)
2. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi sebagai salah satu alternatif penanda tumor HCC.
3. Menjadi bahan acuan bagi penelitian selanjutnya untuk dibandingkan dengan pemeriksaan penanda tumor HCC lainnya

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. HEPATOCELLULER CARCINOMA (HCC)

##### 1. Definisi

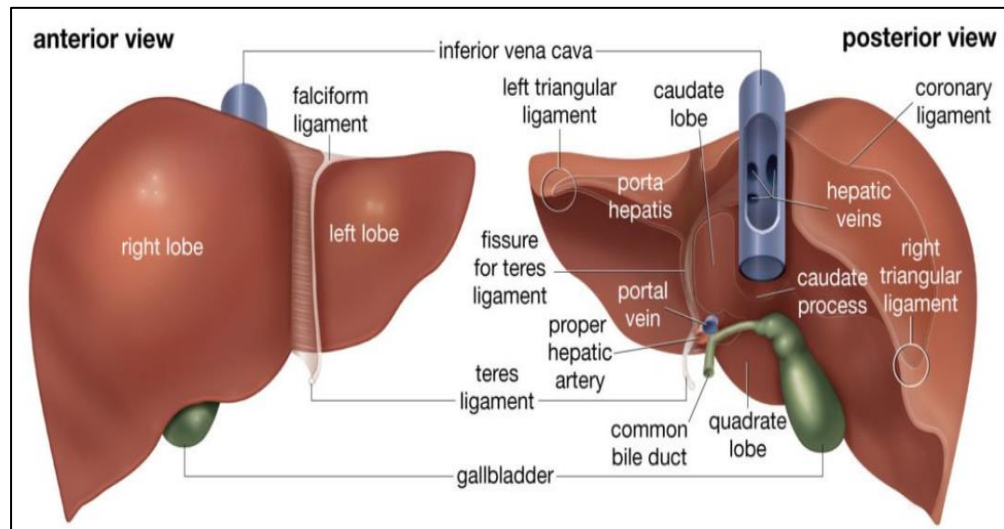
*Hepatocellular Carcinoma* (HCC) merupakan kanker hati primer yang terjadi akibat tumbuhnya sel hepar (hepatosit) secara abnormal. HCC merupakan salah satu kanker dengan prevalensi dan insidensi tertinggi di dunia. (Desen, 2013) dan dari seluruh tumor ganas hati yang pernah didiagnosis, 85% merupakan HCC, 10% merupakan *Cholangiocarcinoma* (CC) dan 5% adalah tumor jenis lainnya seperti sistoadenokarsinoma, angiosarcoma atau leiomyosarkoma. (Budihusodo, 2014)

##### 2. Anatomi, Fisiologi dan Histologi Hepar

Hepar merupakan organ viscera terbesar pada manusia dan terletak di regio *hypochondrium dextra* dan *epigastrium*, meluas ke regio *hypochondrium sinistra* atau terbentang dari kuadran kanan atas hingga kuadran kiri atas. Sebagian besar hepar terletak di bawah arcus costalis kanan dan diafragma sebelah kanan yang memisahkan hepar dari pleura, paru-paru, perikardium dan jantung. Hepar memiliki 4 lobus, dua lobus yang berukuran paling besar adalah disebelah kanan sedangkan lobus kiri berukuran lebih kecil, dan diantara kedua lobus tersebut terdapat vena portae hepatis. Lobus kanan terbagi menjadi lobus



caudatus dan lobus quadratus karena adanya vesical biliaris, fissura untuk ligamentum teres hepatis, vena cava inferior, dan fisurra untuk ligamentum venosum (Gambar 1).(Paulsen F, 2013)



Gambar 1. Anatomi Hepar (Paulsen F, 2013)

Hepar terdiri dari beberapa lobus yang tersusun dari sel parenkim dan sel non parenkim. Sel parenkim berupa hepatosit dan kolangiosit, sedangkan sel non-parenkim berupa sel Kupffer (makrofag perisinusoid), sel stelata (sel Ito), sel stromal, sel pit (*liver-specific natural killer cells*) dan sel endotel. Sel parenkim dan non parenkim memiliki asal yang berbeda. Sel parenkim berasal dari endoderm sedangkan sel non parenkim berasal dari mesoderm. Lapisan endoderm membentuk *primitive gut tube* yang terbagi menjadi *foregut*, *midgut* dan *hind gut*. *Foregut* berkembang menjadi divertikulum hepatic yang selanjutnya akan berkembang menjadi hepar dan kandung empedu. Dalam perkembangannya menjadi hepar melibatkan beberapa jalur sinyaling, antara lain *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), Wnt,

*fibroblast growth factor* (FGF), Notch dan *bone morphogenetic protein* (BMP).(Safithri, 2018)

Hepar memiliki fungsi detoksifikasi, penyimpanan vitamin dan zat besi. selain itu hepar juga berperan untuk fungsi metabolisme yaitu: (Guyton AC, 2013)

a. Metabolisme Karbohidrat

Fungsi hepar dalam metabolisme karbohidrat dalah menyimpan glikogen dalam jumlah besar, mengkonversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glucogenesis maupun gluconeogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia yag penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b. Metabolisme Lemak

Fungsi hepar yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, membentuk sebagian besar kolesterol, fosfolipid dan lipoprotein, membentuk lemak dari protein dan karbohidrat.

c. Metabolisme Protein

Fungsi hepar dalam metabolisme protein adalah deaminasi asam amino pembentukan ureum untuk mengeluarkan ammonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma dan interkonversi beragam asam amino dan membentuk senyawa lain dari asam amino.

Sel-sel yang terdapat di hati yaitu sel hepar (hepatosit), sel endotel dan sel makrofaq yang disebut sebagai sel *kupffer*. Sinusoid hati adalah saluran yang berliku dengan diameter yang tidak teratur, dilapisi oleh sel endotel bertingkat dan tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel *kupffer* yang fagositik dengan inti ovoid dan sel stelata atau sel liposit hepatic yang berfungsi menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di hepar dibagi dalam unit struktural yang disebut asinus hepatic. (Eroschenko VP, 2012)

Struktur lobulus dapat dikelompokkan dalam 3 golongan yang berbeda yaitu: (Maulina, 2018)

- a. Lobulus klasik yang merupakan suatu bangun berbentuk heksagonal dengan vena sentral sebagai pusat.
- b. Saluran portal yang merupakan bangunan berbentuk segitiga dengan "vena sentralis sebagai sudut-sudutnya dan segitiga *Kiernan* atau saluran portal sebagai pusat.
- c. Asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar.

### 3. Epidemiologi

Data epidemiologi menunjukkan bahwa kanker hati primer merupakan tumor tersering ke-7 pada pria (4% dari semua kanker) dan tumor tersering ke-13 pada wanita (2,3% dari semua kanker), dengan prevalensi 53/100.000 pada pria dan 22/100.000 pada Wanita (rasio pria : wanita = 2:1). Pola kejadian HCC memiliki distribusi geografis yang

jasas, dengan angka kejadian tertinggi di Asia Timur, Afrika sub-Sahara dan Melanesia, dimana sekitar 85% kasus terjadi. (Claudio Puoti, 2018)

*Hepatocellular Carcinoma* (HCC) di Indonesia termasuk 4 besar kasus kanker dengan 18.468 kasus baru di tahun 2018 dan sekitar 18.148 orang diantaranya meninggal dunia. Tingkat kejadian HCC juga dapat dilihat berdasarkan perbandingan jenis kelamin di Indonesia, HCC menempati posisi kedua pada pria dan posisi kedelapan pada wanita dengan angka survival rate (ASR) 3,7 per 100.000 penduduk. (Dinda Aprilistya Puri, Murti and Riastiti, 2021)

#### **4. Etiologi dan Faktor Risiko**

*Hepatocellular Carcinoma* (HCC) adalah kondisi yang sangat kompleks dan ada banyak faktor yang terlibat dalam etiologi HCC. Faktor risiko utama untuk HCC antara lain:

##### **a. Hepatitis B**

Infeksi hepatitis B kronik adalah penyebab utama HCC di negara-negara Asia Timur dan sebagian besar negara Afrika kecuali Afrika Utara. Lebih dari 90% pasien dengan HCC terkait HBV dengan sirosis hati. (Yang *et al.*, 2019) Karsinogenitas hepatitis B virus terhadap hepar dapat terjadi melalui proses inflamasi kronik, peningkatan proliferasi hepatosit, integrasi hepatitis B virus DNA ke dalam sel penjamu dan aktivitas protein spesifik hepatitis B virus yang berinteraksi dengan gen hepar yang pada dasarnya terjadi perubahan hepatosit dari kondisi inaktif menjadi sel yang aktif

bereplikasi menentukan tingkat karsinogenesis hati.(Budihusodo, 2014)

Virus hepatitis B adalah virus yang mengandung DNA untai ganda dari famili *Hepadnaviridae*. Mekanisme utama karsinogenesis HCC yang diinduksi HBV yaitu HBV kronis dapat menginduksi sirosis melalui aktivasi sel T spesifik HBV, neutrofil yang dimediasi kemokin, makrofag dan *natural killer* (NK) kemudian sel-sel inflamasi ini mendorong karsinogenesis dengan merangsang regenerasi hepatosit, *reactive oxygen species* (ROS) dan kerusakan DNA. Virus hepatitis B juga dapat menyebabkan HCC tanpa adanya sirosis yaitu melalui mekanisme kedua dimana DNA HBV dapat diintegrasikan ke dalam genom/inang, mendorong aktivasi penyisipan proto-onkogen, menginduksi ketidakstabilan kromosom dan transkripsi gen HBV pro-karsinogenik.(Li *et al.*, 2020)

*Hepatocellular carcinoma* (HCC) terkait HBV sekitar 30% terjadi pada pasien non-sirosis. Hepatitis B virus merupakan virus DNA untai ganda yang Sebagian mampu berintegrasi ke dalam sel inang dan bertindak sebagai agen mutagenik yang menyebabkan penataan ulang kromosom sekunder dan meningkatkan ketidakstabilan genom. Adanya aktivasi gen oleh protein pengatur menyebabkan peningkatan proliferasi sel, deregulasi kontrol siklus sel dan mengganggu perbaikan DNA dan apoptosis.(Desai *et al.*, 2019)

Hepatokarsinogenesis yang dihasilkan oleh infeksi HBV kronis adalah proses penataan ulang DNA intraseluler yang mengarah ke peradangan hepatosit, disertai dengan peningkatan laju proliferasi. Setelah integrasi DNA virus ke dalam genom inang, telomerase reverse transcriptase diubah dan beberapa gen yang terlibat dalam proses keganasan mengalami berbagai mutasi. Jika proses inflamasi terus mempengaruhi hepatosit, hepar akan merespon cedera dengan nekrosis pada daerah yang terkena, diikuti oleh regenerasi dan fibrosis hati, yang mengubah struktur hati menyebabkan terjadinya sirosis. (Costin Teodor Streba and Florescu, 2018)

b. Hepatitis C

Infeksi virus hepatitis C adalah faktor risiko paling umum kedua untuk HCC dengan perkiraan 10% - 25% dari semua kasus yang dikaitkan dengan HCV di seluruh dunia. Sekitar 2,5% pasien dengan infeksi HCV kronis berkembang menjadi HCC. (Ghouri, Mian and Rowe, 2017)

Virus hepatitis C termasuk dalam genus *Hepacivirus* dan famili *Flaviviridae*. Tidak seperti HBV, HCV mengandung RNA virus dan tidak dapat berintegrasi ke dalam genom inang. Oleh karena itu, HCV menyebabkan HCC melalui berbagai mekanisme tidak langsung. Protein HCV masuk ke sel inang, dimana terlokalisasi pada membran luar mitokondria dan retikulum endoplasma yang kemudian menginduksi terjadinya stress oksidatif melalui jalur

pensinyalan p38, jalur kinase dan jalur Kappa- $\beta$  yang mengarah pada peningkatan regulasi gen yang terlibat dalam produksi sitokin dan faktor inflamasi lainnya serta pembentukan tumor. (Sanyal, Yoon and Lencioni, 2010)

Perkembangan HCC pada HCV terutama terkait dengan fibrosis dan jumlah salinan virus yang terjadi secara bertahap, biasanya berlangsung selama beberapa dekade yang timbul dari mutasi pada hepatosit dan dilatarbelakangi adanya sirosis. HCV juga telah terbukti mendorong terjadinya proliferasi sel, transformasi dan pertumbuhan tumor. (Li *et al.*, 2020) Hampir semua HCC terkait HCV terjadi karena sirosis atau peradangan kronik. Oleh karena itu, diyakini bahwa HCV adalah agen karsinogenik tidak langsung oleh lesi inflamasi dan nekrotik yang diinduksi. Protein inti mempengaruhi berbagai fungsi seluler, termasuk apoptosis dan menekan aktivitas p53. (Costin Teodor Streba and Florescu, 2018)

c. Sirosis Hati

Sirosis adalah penyebab utama dari sebagian besar kasus HCC, dengan infeksi HBV dan HCV terlibat dalam perkembangan sirosis. Sekitar 70-90% kanker hati terjadi pada sirosis dan di negara-negara barat, rasio HCC pada sirosis melebihi 90%. Perkembangan dari sirosis ke HCC adalah proses yang kompleks. Sirosis adalah hasil dari setiap penyakit hati kronis dan ditandai dengan melemahnya kapasitas regeneratif hati melalui penurunan proliferasi hepatosit. Disfungsi telomer dan perubahan lingkungan mikro dan

makroseluler telah terbukti meningkatkan proliferasi seluler. Disfungsi telomer menentukan ketidakstabilan kromosom dan penurunan kapasitas regeneratif hati dengan penurunan regenerasi hepatosit. Telah terbukti bahwa telomer lebih pendek pada hepatosit dari hati sirosis dibandingkan dengan hati yang normal dan juga telomer yang lebih pendek dikaitkan dengan perkembangan fibrosis hati.(Costin Teodor Streba and Florescu, 2018)

Karakteristik lain dari sirosis adalah aktivasi sel-sel stellata yang menyebabkan peningkatan produksi sitokin sehingga memicu terjadinya stress oksidatif. Selain itu, pada sirosis hati juga terjadi aktivasi pensinyalan *serine-treonin protein kinase* (Akt) yang diperkirakan mendorong pembentukan tumor dengan menekan *transforming growth factor* (TGF) yang menginduksi terjadinya apoptosis.(Sanyal, Yoon and Lencioni, 2010)

Perbedaan antara karsinoma Hepatoselluler (HCC) pada hati sirosis dan HCC pada hati tanpa sirosis dapat dilihat pada tabel 2 dibawah ini.

Tabel 2. Perbedaan HCC pada Hati dengan Sirosis dan Tanpa Sirosis

<b>Perbedaan</b>	<b>HCC dengan Sirosis</b>	<b>HCC Tanpa Sirosis</b>
Etiologi	HCV, HBV, Alkohol	Gangguan Herediter, Sindrom Metabolik, HBV, Alfatoksin
Karsinogenesis	Bertahap: Nodul Regenerative, Nodul Displastik dan HCC	<i>De Novo</i> : Perubahan regulasi siklus sel terjadi stress oksidatif, peningkatan factor pertumbuhan tumorgenik.



Perubahan Molekuler	Mutasi/delesi gen supresor tumor seperti P53, Rb, IGF2R, aktivasi proto onkogen seperti jalur catenin dan jalur ras-MAPK, hilangnya heterozigositas sering terjadi	Tingkat mutase p53 yang lebih rendah, prevalensi mutasi $\beta$ -catenin yang lebih tinggi, inaktivasi p14 dan hilangnya heterozigositas jarang terjadi
Multifokal atau soliter	Biasanya Multifokal	Biasanya soliter
Ukuran tumor	Ukuran bervariasi, sering lebih kecil	Besar (Ukuran rata-rata 12,4 cm)
Demografi	Rasio laki-laki : Wanita = 8:1, Usia lanjut`	Rasio laki-laki : Wanita = 2:1, decade ke-2 dan ke-7
Presentasi Klinis	Hepatomegali, nyeri perut, ikterus	Hepatomegali, nyeri perut, demam, penurunan berat badan dan anoreksia

d. Aflatoksin

Aflatoksin B1 (AFB1) merupakan mikotoksin yang diproduksi oleh jamur *Aspegillus*. Metabolit AFB1 yaitu AFB 1-2-3-epoksid yang merupakan karsinogen utama dari kelompok aflatoksin yang mampu membentuk ikatan dengan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) maupun *Ribonucleic Acid* (RNA). Salah satu mekanisme hepatokarsinogenesisnya ialah kemampuan AFB1 menginduksi mutasi pada kodon 249 dari gen supresor tumor p53. Risiko relatif HCC dengan aflatoksin saja adalah 3%.(Budihusodo, 2014)

e. Obesitas

Penelitian kohor prospektif pada lebih dari 900.000 individu di Amerika Serikat dengan masa pengamatan selama 16 tahun mendapatkan terjadinya peningkatan angka mortalitas sebesar lima

kali akibat KHS pada kelompok individu dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) tinggi dibandingkan dengan kelompok individu dengan IMT normal. Seperti diketahui, obesitas merupakan faktor risiko utama untuk non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), khususnya *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang dapat berkembang menjadi sirosis hati dan kemudian dapat berlanjut menjadi HCC.(Budihusodo, 2014)

Mekanisme bagaimana obesitas menyebabkan kanker melibatkan adanya resistensi insulin dan kaskade inflamasi serta *insulin growth factor* (IGF). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa NAFLD adalah penghubung antara obesitas, diabetes dan HCC. NAFLD dapat menyebabkan fibrosis dan akhirnya sirosis. Sekitar 60% pasien dengan obesitas memiliki steatosis dengan peradangan ringan dan sekitar 25-30% memiliki NASH. Selain itu mekanisme HCC pada pasien obesitas juga memiliki hubungan molekuler antara peradangan dan kanker hati melalui peran pensinyalan limfotoksin. Keterlibatan stress oksidatif dalam perkembangan HCC pada pasien obesitas dijelaskan bahwa akumulasi lipid intraseluler menyebabkan retikulum endoplasma memproduksi ROS, memicu stress oksidatif dan aktivasi jalur inflamasi (NF- $\kappa$ B dan pensinyalan JNK). Efek lain dari stress oksidatif adalah menginduksi kerusakan DNA yang mengarah pada ketidakstabilan genom yang mendorong terjadinya mutasi dalam perkembangan sel neoplastik.(Costin Teodor Streba and Florescu, 2018)

f. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko baik untuk penyakit hati kronik maupun untuk HCC melalui terjadinya perlemakan hati dan NASH. Diabetes Melitus dihubungkan dengan peningkatan kadar insulin dan insulin-like growth factors (IGFs) yang merupakan faktor potensial untuk kanker. Indikasi kuatnya hubungan antara DM dan HCC terlihat dari banyak penelitian bahwa insiden HCC pada kelompok DM meningkat lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan insiden HCC kelompok bukan DM. (Budihusodo, 2014)

Mekanisme biologis diabetes yang terlibat dalam HCC belum sepenuhnya diketahui. Peningkatan kadar insulin serum merupakan mekanisme yang paling banyak diteliti untuk hubungan antara diabetes dan kanker, meskipun hanya kadar insulin yang tinggi tidak cukup untuk menyebabkan kanker hati. Faktor IGF-1 telah dikaitkan dengan risiko tinggi HCC dan IGF-1 juga dapat meningkatkan pertumbuhan sel tumor. Hal ini sering dikaitkan dengan proliferasi sel kanker pankreas dan efek serupa dapat diamati pada HCC. (Costin Teodor Streba and Florescu, 2018)

g. Alkohol

Alkohol tidak memiliki kemampuan mutagenik, namun apabila peminum berat alkohol (> 50-70 gr/ hari dan berlangsung lama) berisiko untuk menderita HCC melalui sirosis hati alkoholik.

Alkoholisme juga meningkatkan risiko terjadinya sirosis hati dan HCC pada pengidap infeksi HBV atau HCV.(Budihusodo, 2014) Karsinogenesis HCC yang diinduksi oleh alkohol dikaitkan dengan peradangan berulang dan nekrosisnya hepatosit serta regenerasi faktor-faktor stress oksidatif, yang akhirnya mengakibatkan sirosis.(Ghouri, Mian and Rowe, 2017)

Asupan alkohol kronik dikaitkan dengan perkembangan HCC karena beberapa mekanisme seperti asetildehida-DNA, pembentukan ROS terkait sitokrom P450E1, kelebihan zat besi yang dapat menyebabkan pembentukan ROS lebih lanjut dan mutasi gen p53 atau aktivasi faktor Kappa- $\beta$  yang terlibat dalam respon inflamasi, stress oksidatif dan penurunan metabolisme vitamin A yang menyebabkan proliferasi hepatosit serta inisiasi dan perkembangan fibrosis hati.(Costin Teodor Streba and Florescu, 2018)

## 5. Patogenesis

Patogenesis penyakit HCC dimulai dengan disfungsi hepatosit yang disebabkan oleh mutasi yang diinduksi oleh infeksi virus yang digabungkan dengan faktor risiko lain seperti aflatoxin B1 dan melibatkan beberapa variasi genetik termasuk inaktivasi gen supresor tumor seperti TP53 dan aktivasi jalur proliferasi seperti Wnt / FZD /  $\beta$ -catenin dan PI3K / Akt / mTOR. Penyimpanan lipid hati yang berlebihan atau *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dalam beberapa kasus

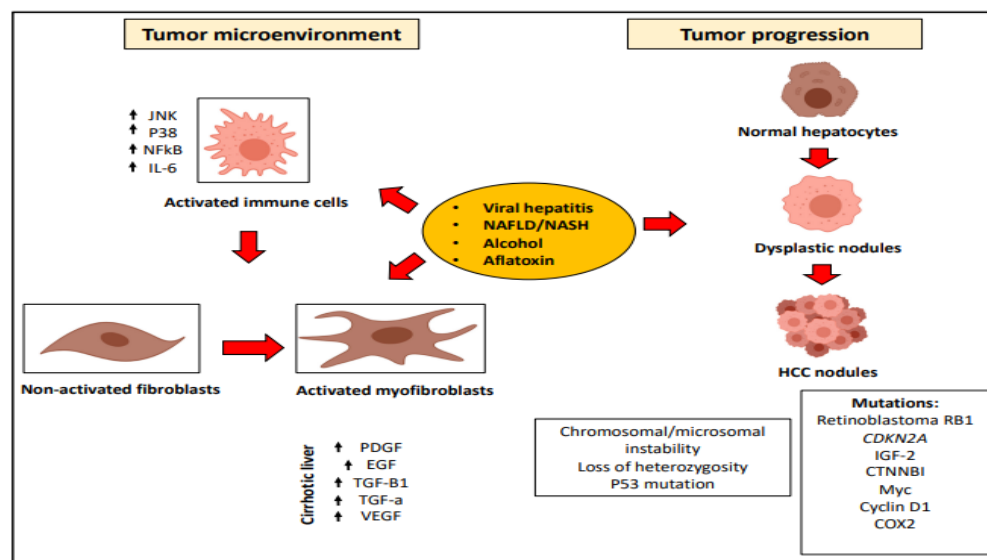
menyebabkan peradangan hati dan kerusakan hati yang berkembang menjadi *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) sehingga dapat menyebabkan terjadinya HCC dengan ada atau tidak adanya fibrosis dan sirosis. (Borgia *et al.*, 2021)

Patogenesis fibrosis diawali oleh adanya kerusakan sel parenkim (nekrosis) akibat jejas kronik yang diikuti dengan inflamasi kronik. Inflamasi kronik tersebut mengaktivasi sel stelata hati (sel Ito) dan berubah menjadi myofibroblast yang aktif mensekresikan molekul matriks, sitokrom dan kemokin. Pada fibrosis hati akibat etanol, akumulasi matriks ekstrasellular dimulai di ruang perisinusoid (*space of disse*) pada zona metabolik 3 (*perivenous*) sebagai awal dari fibrosis perisentral. Sedangkan fibrosis akibat etiologi yang lain seperti infeksi HCV, fibrosis dimulai dari area periportal. Fibrosis kemudian akan mengubah profil matriks yaitu rasio chondroitin sulfat/heparan sulfat dan rasio kolagen tipe I / kolagen tipe III. (Safithri, 2018)

Tumor HCC berkembang sebagai nodul displastik melalui adanya penyimpangan molekuler dan mutasi. Pada pasien dengan sirosis hati mendorong karsinogenesis HCC melalui aktivasi sel stelata menjadi sel myofibroblast, selain itu sirosis juga meningkatkan peradangan yang mengarah ke *upregulasi* gen dan jalur pro-karsonogenik. (Gambar 2)(Li *et al.*, 2020)

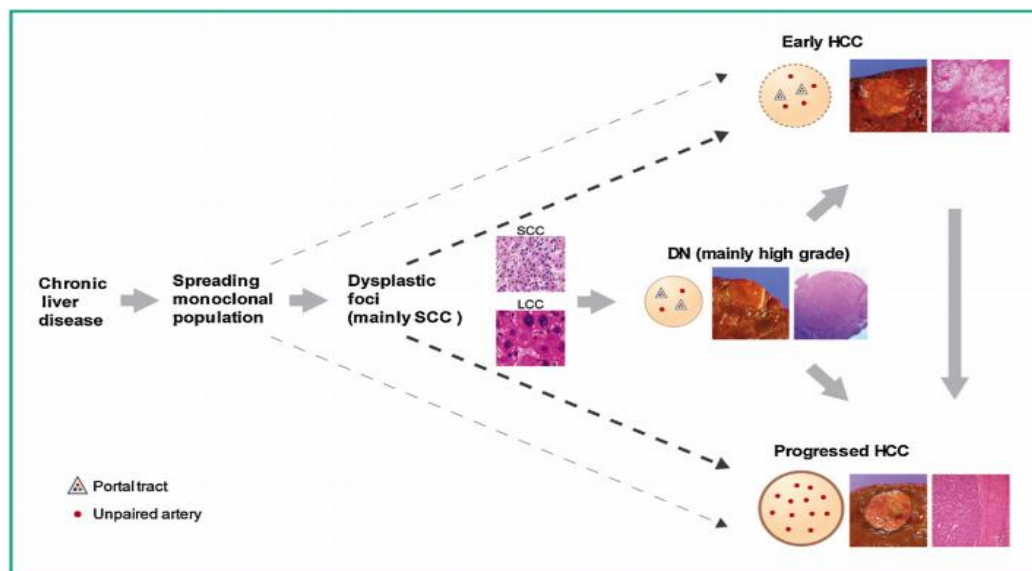
*Hepatocellular carcinoma* (HCC) dapat disebabkan karena terjadinya ketidakstabilan kromosom, hilangnya heterozigositas dan susunan *single-nucleotide polymorphism* (SNP) yang menunjukkan

adanya mutasi pada gen supresor tumor seperti P53, *retinoblastoma* (RB1), CDKN2A dan faktor pertumbuhan seperti *insulin growth factor-2* (IGF-2). Adanya mutasi pada fungsi CTNNB1 ( $\beta$ -catenin) dapat meningkatkan transkripsi Myc, cyclin D1 dan COX2. (Li *et al.*, 2020)



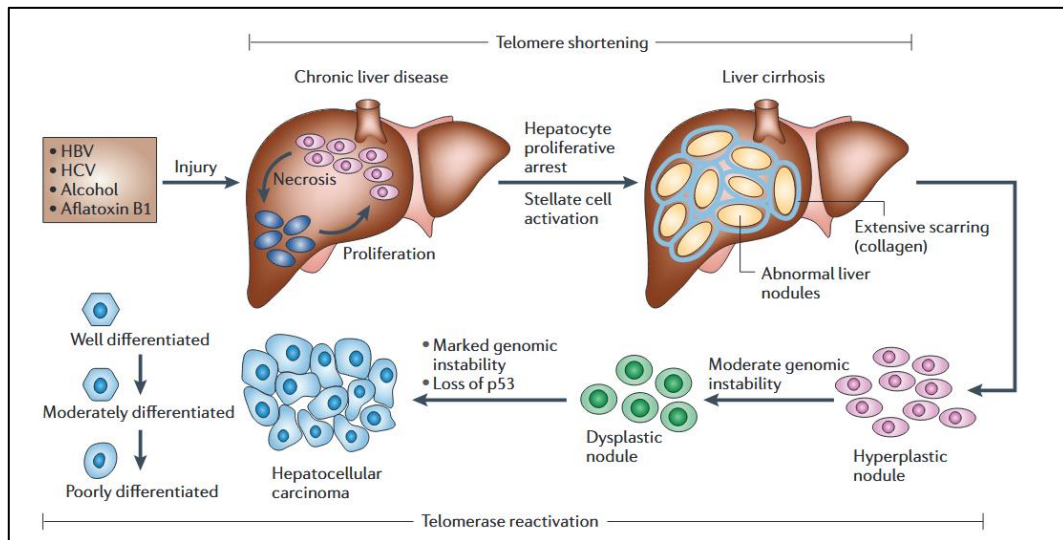
Gambar 2. Patogenesis *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) (Li *et al.*, 2020)

*Hepatocellular Carcinoma* (HCC) adalah proses tahapan yang kompleks dimana sel-sel hati berulang kali mengakumulasi kerusakan epigenetik dan genetik yang secara progresif menimbulkan populasi sel prekanker yang kemudian mengalami transformasi ganas. Proses ini dapat terjadi bertahap dari waktu ke waktu dimulai dengan munculnya focus hiperplastik yang berkembang menjadi nodul displastik dan kemudian masuk ke stadium HCC awal sebelum akhirnya berkembang menjadi HCC ganas (Gambar 3). (Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)



Gambar 3. Skema perkembangan dalam proses hepatokarsinogenesis (Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)

Cedera hati yang telah disebabkan oleh salah satu dari faktor risiko (HBV, HCV, alkohol dan alfatoksin), terjadi nekrosis yang diikuti oleh proliferasi hepatosit. Siklus terus-menerus dari proses destruktif-regeneratif ini mendorong kondisi penyakit hati kronis menjadi sirosis yang ditandai dengan pembentukan nodul hati abnormal yang dikelilingi oleh kolagen dan jaringan parut hati. Selanjutnya, nodul hiperplastik diamati, diikuti oleh nodul displastik dan akhirnya menjadi HCC yang dapat diklasifikasikan lebih lanjut menjadi tumor berdiferensiasi baik, sedang dan buruk (Gambar 4). Pemendekan telomer adalah ciri penyakit hati/kronis dan sirosis. Reaktivasi telomerase telah dikaitkan dengan hepatokarsinogenesis. Kehilangan dan atau mutasi p53 serta ketidakstabilan genomik juga merupakan ciri hepatokarsinogenesis yang terjadi pada tahap awal proses hepatokarsinogenesis. (Farazi and DePinho, 2016)



Gambar 4. Perkembangan histopatologi dan fitur molekuler HCC.(Farazi and DePinho, 2016)

Perkembangan berbagai jenis nodul hepatoselluler mulai dari lesi prekanker sampai lesi ganas dapat berupa:(Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)

- a) Nodul sirosis atau nodul regeneratif yaitu nodul yang muncul pada pasien sirosis, berukuran kecil, berbatas tegas dan dikelilingi oleh lapisan jaringan parut fibrosa yang rata pada daerah perifer. Focus displastik kadang-kadang muncul dalam nodus sirosis dan diperkirakan berkembang secara progresif menjadi nodul displastik.
- b) Nodul displastik yaitu nodul yang berdiameter 1-1,5 cm, yang dapat diklasifikasikan sebagai *low-grade dysplastic nodules* (L-DN) atau *high-grade dysplastic nodules* (H-DN) berdasarkan gambaran sitologi dan perubahan bentuk. Secara histologi, L-DN cenderung tampak berbeda dari nodul degeneratif dan oleh karena itu dianggap sebagai lesi prakanker dengan risiko sedikit lebih tinggi menjadi

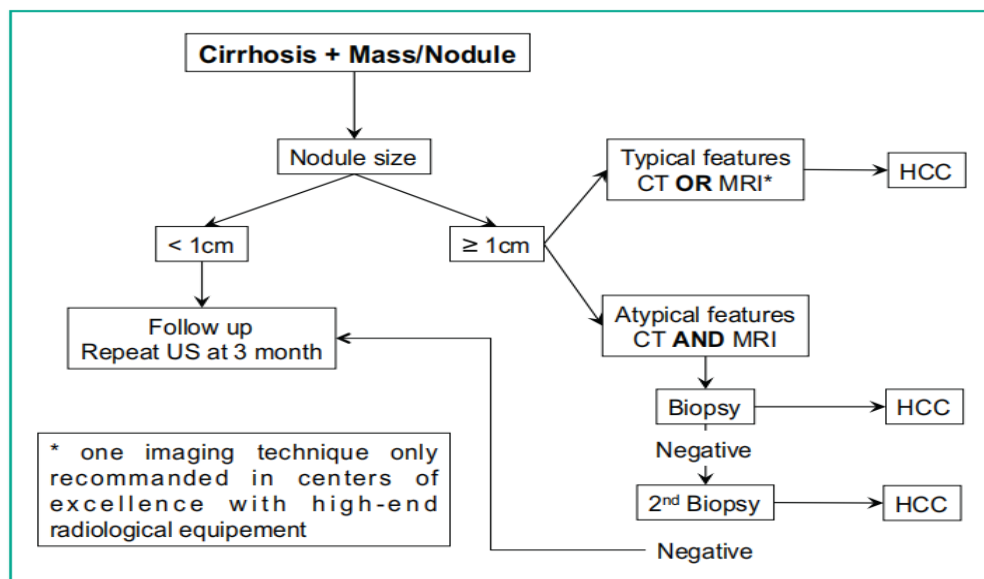


ganas. Sedangkan histologi dari H-DN lebih memiliki kemiripan dengan HCC berdeferensiasi baik, meskipun mereka dapat dibedakan berdasarkan kurangnya invasi stroma. H-DN dapat dianggap sebagai prekursor HCC tingkat lanjut dengan risiko tinggi transformasi menjadi ganas.

- c) *Early* HCC yaitu tumor HCC berupa nodul yang berukuran  $< 2$  cm dan biasanya dibedakan dengan H-DN oleh adanya invasi stroma yang didefinisikan sebagai invasi sel tumor ke dalam saluran portal atau septa fibrosa. Potensi invasif dari lesi *early* HCC biasanya rendah dan tidak menunjukkan gambaran histologis yang khas dari sifat agresif tumor seperti adanya kapsul tumor, nodul satelit atau invasi mikrovaskuler atau makrovaskuler.
- d) *Progressed* HCC yaitu lesi ganas yang menunjukkan invasi vaskuler dan dapat bermetastasis. Jika *early* HCC merupakan prekursor potensial dari HCC progresif maka *Progressed* HCC dapat memperlihatkan ukuran nodul yang lebih besar yaitu  $> 2$  cm dengan batas yang jelas dan dienkapsulasi dengan risiko grading histologis yang lebih tinggi dengan adanya invasi vaskuler dan peningkatan metastase yang seiring dengan besarnya tumor.
- e) *Multifocal* HCC yaitu terjadi beberapa HCC secara simultan dan dapat mencerminkan perkembangan HCC secara bebas (hepatokarsinogenesis multisentrik) atau metastasis intrahepatik melalui penyebaran dari tumor primer.

## 6. Diagnosis

Diagnosis HCC berdasarkan *European Association for the Study of the Liver* (EASL) dan *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) dapat ditegakkan tanpa pemeriksaan histologi apabila ditemukan nodul berukuran lebih dari 1 cm dan terdapat sirosis hati dengan ditemukannya hipervaskularisasi arteri dengan lesi pada daerah portal hepar dengan menggunakan pemeriksaan *computed tomography* (CT) dan atau *magnetic resonance imaging* (MRI). Sedangkan untuk lesi yang berukuran kurang dari 1 cm dapat diperiksa kembali setelah 3 bulan. (Gambar 5).(Galle *et al.*, 2018)



Gambar 5. Rekomendasi diagnosis HCC menurut *European Association for the Study of the Liver* (EASL) dan *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC).(Galle *et al.*, 2018)

Hasil Konsensus Nasional tahun 2017 tentang penatalaksanaan *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) merekomendasikan kriteria diagnosis HCC seperti terlihat pada tabel 2. (Lesmana, 2017)

Tabel 2. Kriteria Diagnostik HCC (Konsensus Nasional Pelaksanaan Karsinoma Sel Hati, 2017)

A. Penyakit hati yang mendasari
Penyakit Hati terkait Hepatitis B
Penyakit Hati terkait Hepatitis C
Sirosis Hati
B. Penanda Tumor
AFP $\geq 200$ ng/mL dan cenderung meningkat
PIVKA II ( $\geq 40$ mAU/ml) dan cenderung meningkat
C. Gambaran radiologi Khas
Hipervaskuler pada fase arterial dan washout pada fase Vena porta atau fase delayed pada pemeriksaan CT scan atau MRI tiga fase
A+B+C atau A+C atau B+C Diagnosis KHS dapat ditegakkan
A+B atau B Saja : Mencurigakan suatu KHS dan dibutuhkan pemeriksaan CT Scan atau MRI tiga fase
C saja : lanjutkan dengan biopsi hati

### A. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari HCC sangat bervariasi, dari asimtomatik hingga gejala yang sangat jelas dan disertai gagal hati. Gejala yang paling sering dikeluhkan adalah perasaan tidak nyaman atau nyeri di kuadran kanan atas abdomen. Keluhan gastrointestinal lainnya adalah anoreksia, kembung, konstipasi atau diare. Sesak napas dapat dirasakan akibat adanya metastasis di paru atau karena besarnya tumor yang menekan

diaphragma. Sebagian besar pasien HCC menderita sirosis hati, baik yang masih dalam stadium kompensasi, maupun yang sudah menunjukkan tanda-tanda gagal hati seperti malaise, anoreksia, penurunan berat badan dan ikterus. Sedangkan pada temuan fisik yang tersering didapatkan pada pasien HCC adalah hepatomegali dengan atau tanpa 'bruit' hepatic, splenomegali, asites, ikterus, demam dan atrofi otot. (Budihusodo, 2014)

## **B. Pemeriksaan Laboratorium**

### **1. Pemeriksaan Darah Rutin dan Koagulasi**

Sebagian besar pasien HCC mengalami anemia, leukositosis ringan, peningkatan LED dan pemanjangan *Protombin Time* (PT) dan INR. (Budihusodo, 2014)

### **2. Pemeriksaan Kimia Darah**

Ditemukan gangguan fungsi hati yang ditandai dengan adanya peningkatan serum *Aspartate Amino Transferase* (AST), Serum *Alanin Amino Transferase* (ALT), kadar bilirubin, kadar *Alkaline Phosphatase* (ALP), sedangkan kadar albumin mengalami penurunan. (Purba. Christofel Joman, 2019)

### **3. Penanda Tumor**

Penanda tumor untuk HCC yang selama ini digunakan adalah Alpha-fetoprotein yaitu protein serum yang disintesis oleh sel hati fetal, sel *yolk-sac* dan saluran gastrointestinal fetal. Kadar normal AFP serum adalah 0-20 ng/ml. Kadar AFP meningkat pada 60-70% pasien HCC dan kadar > 400 ng/ml sangat sugestif

HCC. Nilai normal dapat ditemukan juga pada HCC stadium lanjut. Hasil positif palsu dapat ditemukan pada pasien hepatitis akut atau kronik dan pada kehamilan. (Budihusodo, 2014)

*Protein Induced Vitamin K Absence (PIVKA-II)* yang dikenal juga dengan nama *Des-gamma-carboxy-prothrombin (DCP)* merupakan prothrombin imatur tanpa fungsi koagulasi. Yang saat ini digunakan juga sebagai salah satu penanda tumor untuk HCC selain AFP. Protein ini dibentuk karena adanya defek pada prekursor karboksilasi (penambahan kelompok asam karboksilat) oleh enzim *Gamma GT karboksilase* sebelum dikeluarkan ke sirkulasi perifer. (Bayu Eka Nugraha, Nugraha Setiawan, Hani Susianti, 2018) mis. Warfarin). (Hu B, Tian X, Sun J, Meng X.) nilai cut off 40 mAU/mL memiliki sensitivitas dan spesifisitas untuk mendiagnosis HCC adalah berkisar antara 28%-89% dan 87%-96%. (Hu *et al.*, 2013)

Biomarker HCC yang baru telah ditemukan selama beberapa dekade terakhir. Biomarker-biomarker ini sedang dikembangkan untuk memprediksi terjadinya HCC, diagnosis HCC, Follow up pengobatan dan prognosis HCC. (Tabel 3)(Chaiteerakij, Addissie and Roberts, 2015)

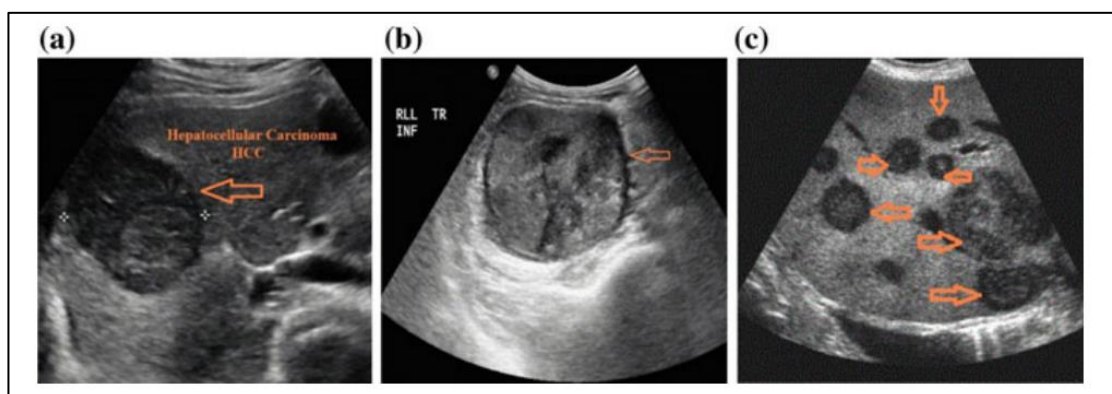
Tabel 3. Biomarker *Hepatocellular carcinoma* (HCC).  
(Chaiteerakij, Addissie and Roberts, 2015)

Biomarker	Sumber	Aplikasi Biomarker	Kegunaan Klinis
AFP	Serum	Stratifikasi risiko / Surveilans/ Diagnosis/ Prognosis	Satu-satunya biomarker HCC
AFP-L3%	Serum	Stratifikasi risiko / Diagnosis/ Prognosis	Lebih sensitive dari AFP, memprediksi perkembangan HCC setelah kemoembolisasi transarterial
DCP	Serum	Stratifikasi risiko / Diagnosis/ Prognosis	Kombinasi DCP dan AFP lebih baik dibandingkan AFP saja atau DPC saja untuk diagnosa HCC
Glypican 3	Serum	Diagnosa	Kinerja yang sebanding dengan AFP untuk diagnosis HCC
Osteopontin	Plasma	Deteksi dini	Sedikit lebih baik daripada AFP di awal HCC
GP73	Serum	Deteksi dini	Kinerja diagnostik tergantung pada metode pengukuran

### C. Pemeriksaan radiologi

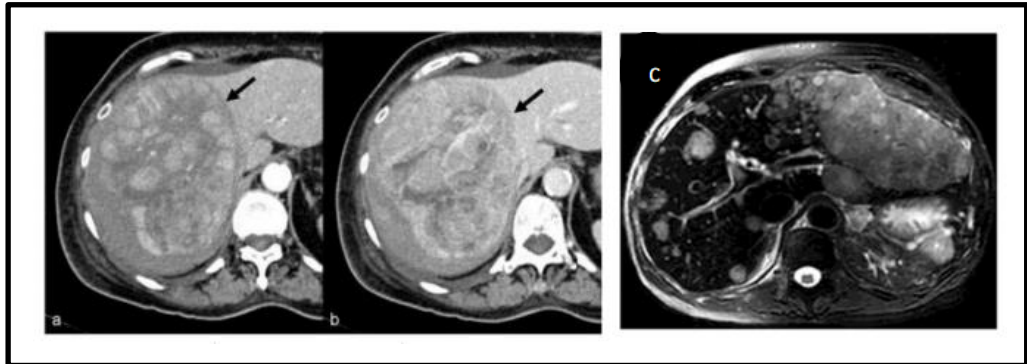
Selama 15 tahun terakhir, radiologi telah memainkan peran yang terus berkembang dalam diagnosis dan stadium HCC, termasuk penilaian tingkat keparahan penyakit hati kronis menggunakan tehnik non-invasif. Ultrasonografi (USG) hati adalah modalitas kunci untuk skrining HCC yang menunjukkan sensitivitas yang memadai yaitu 60% sampai 90% dan spesifisitas 90%.

Kelebihan USG yaitu bersifat non invasif, dapat diterima oleh pasien dan relatif murah. Namun, USG juga memiliki beberapa keterbatasan yaitu sangat bergantung kepada operator, kinerja lebih rendah pada pasien obesitas karena gangguan akustik dan sensitivitasnya untuk nodul kecil terbatas yaitu 63% untuk HCC berukuran < 2cm (Gambar 6).(Cassinotto, Aubé and Dohan, 2017)



Gambar 6. Gambaran USG hati dengan gambaran HCC. a. HCC ukuran kecil, b. HCC besar, dan c. banyak massa.(Ibraheem and Elmogy, 2016)

Modalitas imaging lain seperti CT-scan *triphasic*, MRI dan angiografi kadang diperlukan untuk mendeteksi HCC. CT-scan dan MRI digunakan untuk mengekspos, membedakan dan memeriksa massa hati. Lesi yang berukuran antara 1 cm dan 2 cm pada pasien sirosis harus diperiksa lebih lanjut *dengan computed tomograph angiography (CTA) Triphasic* dan MRI untuk menyingkirkan HCC. Selain itu, *CTA Triphasic* juga dapat mengidentifikasi nodul lebih banyak, tetapi pada pasien dengan sirosis nodular, kontras yang ditingkatkan pada MRI lebih dianjurkan (Gambar 7).(Hennedige and Venkatesh, 2012)



Gambar 7. Gambaran CT dan MRI pada pasien HCC. HCC besar (panah hitam) di lobus kanan hati menunjukkan peningkatan heterogen dalam fase arteri (a) dan washout dan tampilan mosaik pada fase vena portal (b), HCC multifokal pada MRI (c). (Hennedige and Venkatesh, 2012)

#### D. Biopsi Hati (*Find Needle Aspiration/ FNA-Biopsi*)

Diagnosis HCC dapat dilakukan dengan mendeteksi hepatosit yang berubah menjadi ganas dalam biopsi hati atau dengan menunjukkan gambaran radiologis yang khas. Biopsi adalah tindakan invasif dengan memasukkan jarum dan kemudian mengambil jaringan hati. Namun, memiliki risiko bermigrasinya sel-sel tumor sepanjang bekas biopsi. (Spengler, 2010)

### 7. Stadium HCC

Stadium HCC terdiri dari empat sistem *staging* patologis dan tiga sistem *staging* klinis yang umum digunakan. Sistem *staging* patologis antara lain sistem *staging* the Liver Cancer Study Group of Japan, Japanese Integrated, Chinese University Prognostic Index, dan American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer. Sedangkan sistem *staging* klinis meliputi sistem *staging* Okuda,



skor Cancer of the Liver Italian Program, dan sistem *staging The Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)*. (Bruix and Sherman, 2011)

Penilaian perluasan tumor sangat penting untuk menentukan stadium dan strategi pengobatan. Sistem staging berdasarkan *The Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)* yang didukung oleh *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)*, *European Association for the Study of the Liver and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC)* dan *European Society for Medical Oncology-European Society of Digestive Oncology (ESMO-ESDO)* yang dimodifikasi sebagai staging utama untuk HCC yang diadopsi dari sistem staging *Union for International Cancer Control (UICC)* (Tabel 4). (Yu, 2016)

Tabel 4. Sistem Staging Modifikasi *Union for International Cancer Control (UICC)* (Yu, 2016)

Stage	T	N	M
I	T1 (all 3 criteria) <sup>*</sup>	N0	M0
II	T2 (2 of 3 criteria) <sup>*</sup>	N0	M0
III	T3 (1 of 3 criteria) <sup>*</sup>	N0	M0
IVA	T4 (none of 3 criteria) <sup>*</sup>	N0	M0
	T1-4	N1	M0
IVB	T1-4	N0, N1	M1

\*Criteria: (1) Number of tumors: solitary; (2) Diameter of the largest tumor:  $\leq 2$  cm; (3) No vascular or bile duct invasion: Vp0, Vv0, B0. Adapted from 10.

Klasifikasi *The Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)* pertama kali digunakan pada tahun 1999 dan dianggap sebagai sistem HCC standar oleh *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)* dan *European Association for the Study of the Liver (EASL)* (Tabel 5). BCLC memperhitungkan ukuran dan luas tumor primer, fungsi

hati dan faktor fisiologis dan menggabungkan stadium Okuda dan skor *Child-Pugh*.(Subramaniam, Kelley and Venook, 2013) BCLC termasuk prediktor prognosis pada pasien HCC termasuk perluasan tumor, cadangan fungsional hati dan status fisik (*performance status*). Perluasan tumor terdiri dari jumlah tumor, ukuran tumor dan adanya invasi vena portal atau metastasis ekstrahepatik.(Karademir, 2018)

Tabel 5. Klasifikasi stadium HCC berdasarkan BCLC(Subramaniam, Kelley and Venook, 2013)

Stage	PST	Tumor status		Liver function studies
		Tumor stage	Okuda stage	
Stage A: early HCC				
A1	0	Single	I	No portal hypertension and normal bilirubin
A2	0	Single	I	Portal hypertension and normal bilirubin
A3	0	Single	I	Portal hypertension and abnormal bilirubin
A4	0	3 tumors <3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stage B: intermediate HCC	0	Large multinodular	I-II	Child-Pugh A-B
Stage C: advanced HCC	1-2*	Vascular invasion or extrahepatic spread	I-II	Child-Pugh A-B
Stage D: end-stage HCC	3-4 <sup>†</sup>	Any	III	Child-Pugh C

PST, Performance Status Test; Stage A and B, All criteria should be fulfilled; \*, Stage C, at least one criteria: PST1-2 or vascular invsion/extrahepatic spread; <sup>†</sup>, Stage D, at least one criteria: PST3-4 or Okuda Stage III/Child-Pugh C.

Skor *Child-Pugh* merupakan sistem penilaian fungsi hati yang paling sederhana dan banyak digunakan. Penilaian klinis yang digunakan berupa adanya ensefalopati, asites, status gizi dan pengukuran laboratorium bilirubin serum dan albumin (Tabel 6).(Subramaniam, Kelley and Venook, 2013)

Tabel 6. Skor *Child-Pugh* (Subramaniam, Kelley and Venook, 2013)

Measurements	Score		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild	Moderate
Ascites	None	Slight	Moderate
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Albumin (mg/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT (seconds prolonged)	<4	4-6	>6
Stage A, 5-6 points; Stage B, 7-9 points; Stage C, 10-15 points.			

Sistem Okuda adalah skor prognostik yang menggabungkan fitur tumor serta derajat sirosis yang mendasarinya. Sistem ini didasarkan pada empat factor yang mewakili penyakit lanjut diantaranya ukuran tumor yang menempati lebih besar atau kurang dari 50% hepar, ada atau tidaknya asites, kadar albumin dan bilirubin serum yang dapat dilihat pada tabel 7. (Subramaniam, Kelley and Venook, 2013)

Tabel 7. *Okuda Stage* (Subramaniam, Kelley and Venook, 2013)

Factors representing advanced disease	
- Tumor size >50% of liver	
- Ascites	
- Albumin <3 g/dL	
- Bilirubin >3 mg/dL	
Stage I	No factors present
Stage II	1-2 factors
Stage III	3-4 factors

## 8. Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi pada HCC yaitu koma hepatikum sekitar 37,5% dan dapat terjadi perdarahan masif akibat pecahnya varises esofagus berupa hematemesis dan melena sebanyak 31,2% serta terjadi syok akibat nyeri hebat sebanyak 25%.(Spengler, 2010)

### B. ALPHA FETOPROTEIN (AFP)

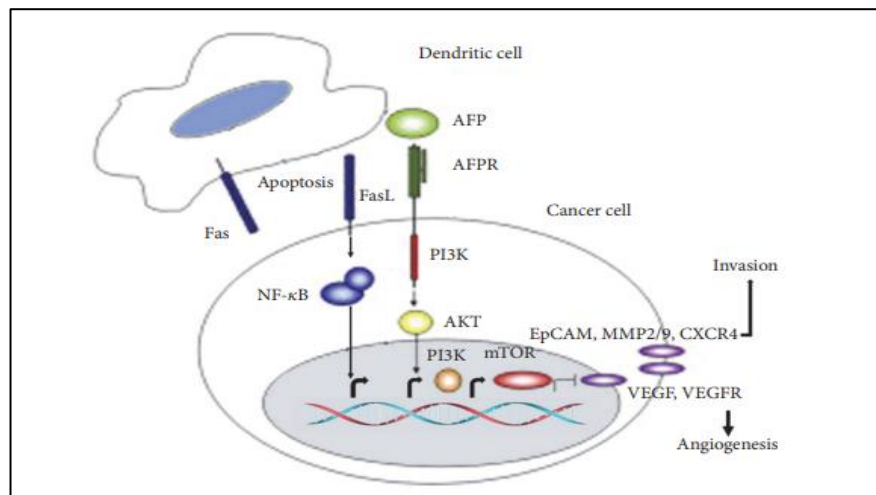
*Alpha-Fetoprotein* (AFP) pertama kali diidentifikasi pada tahun 1957 sebagai glikoprotein utama dalam serum janin manusia. Ketertarikan pada AFP sejak awal 1960-an, ketika peningkatan kadar AFP serum ditemukan terkait dengan HCC. Hal ini menyebabkan karakterisasi AFP sebagai salah satu protein onkofetal prototipe yang hadir selama kehidupan janin, dan tidak ada dalam jaringan dewasa normal serta diaktifkan kembali pada pasien yang menderita tumor.(Spear, 2013)

*Alpha-Fetoprotein* (AFP) adalah protein plasma yang didapatkan pada hati, saccus vitellinus dan traktus gastrointestinal fetus. Kadarnya pada serum menurun di umur satu tahun, tetapi meningkat pada pasien HCC, teratokarsinoma serta karsinoma sel embrional. Selain itu, kadar AFP yang meningkat juga bisa ditemukan pada penyakit hati jinak seperti sirosis dan hepatitis virus.(Silalahi, 2018)

Protein AFP terdiri dari 609 asam amino dengan berat molekul 67,3 kDa yang mengandung 15 ikatan disulfida dan terdiri dari 3 domain yang membentuk struktur seperti "V". AFP berfungsi sebagai protein transpor serum yang mengikat banyak molekul termasuk estrogen, asam lemak,

bilirubin, steroid serta logam berat (tembaga dan nikel) yang berpotensi mengontrol proliferasi dan diferensiasi sel pada janin yang sedang berkembang serta pertumbuhan sel tumor dimana AFP diekspresikan pada sel induk hepar.(Spear, 2013)

Alpha-fetoprotein (AFP) berperan penting dalam regulasi proliferasi sel, yang dimediasi oleh reseptor, transpor sinyal dan ekspresi gen. AFP terdapat pada permukaan sel atau didalam sitoplasma yang dimediasi oleh endositosis reseptor yang memiliki berbagai fungsi biologis seperti fungsi transportasi, pengangkutan ion logam, obat-obatan, bilirubin dan steroid. Proliferasi sel kanker yang dimediasi oleh pengikatan reseptor AFP (AFPR) melalui aktivasi jalur sinyal PI3K/AKT. Adanya invasi tumor dan metastasis terjadi melalui peningkatan regulasi protein terkait metastasis seperti keratin 19 (K19), molekul adhesi sel epitel (EPCAM), matriks metalloproteinase 2/9 (MMP2/9) dan reseptor kemokin CXCR4 (CXCR4). Terjadinya angiogenesis tumor dengan meningkatkan ekspresi *vascular endotel growth factor* (VEGF), *vascular endotel growth factor receptor 2* (VEGFR-2) dan *matriks metalloproteinase-2/9* (MMP2/9), apoptosis anti tumor dengan memblokir jalur pensinyalan tumor Fas/FasL, caspase-3 dan PI3K/AKT.(Gambar 8)(Wang and Wang, 2018)



Gambar 8. Mekanisme AFP pada pertumbuhan sel kanker.  
(Wang and Wang, 2018)

Alpha-fetoprotein (AFP) diekspresikan 60% hingga 80% pada HCC dengan regulasi genetik yang kompleks dan belum sepenuhnya dikarakterisasi. Pada HCC terjadi hipereksresi AFP melalui hipermetilasi pada promotor gen berupa *zinc-fingers and homeoboxes 2* (ZHX2) yang ditemukan sebagai mekanisme potensial dari ekspresi berlebih AFP. Selain itu, jalur regulasi melalui microRNA (miRNA) juga telah terbukti berkontribusi terhadap overekspresi AFP dan agresivitas tumor HCC yang secara khusus, miRNA mengatur level ZBTB20 melalui protein *cut homeobox 1* (CUX1) yang berperan dalam motilitas dan invasi sel. (Galle *et al.*, 2019)

Alpha-fetoprotein (AFP) selain sebagai penanda diagnostik, juga dilaporkan memiliki peran fungsional dalam HCC. Studi terbaru menunjukkan bahwa AFP secara transkripsi menurunkan regulasi miRNA 29a melalui aksi c-MYC yang pada gilirannya mengaktifkan ekspresi gen DNA methyltransferase 3A dan perubahan epigenetik global, menghasilkan

perilaku HCC yang agresif dan prognosis yang buruk. Dengan kata lain, biomarker serum tidak hanya menjadi penanda tumor diagnostik yang menjanjikan, tetapi juga dapat secara fungsional aktif dalam mendorong pembentukan, invasi dan metastasis tumor. (Lee *et al.*, 2019)

Kadar AFP normal adalah 0-20 ng/mL dan dapat meningkat > 400 ng/mL serta dapat digunakan untuk mendiagnosis HCC. Serum AFP masih dianggap sebagai penanda serum paling penting untuk diagnosis HCC saat ini, meskipun serum AFP bisa tinggi pada beberapa penyakit hati non-kanker dan dapat rendah pada beberapa pasien HCC. Serum AFP tidak hanya memiliki nilai diagnostik tetapi juga memiliki nilai prediktif untuk prognosis HCC. Selain itu, tingkat AFP serum yang tinggi telah dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, keterlibatan bilobar, tumor tipe difus dan trombus tumor vena porta. Namun, tidak ada korelasi yang konsisten telah ditetapkan antara tingkat AFP serum dan stadium tumor, derajat diferensiasi tumor atau metastasis ekstrahepatik. (Silalahi, 2018)

### C. GLYPICAN 3

Glypican adalah keluarga proteoglikan heparan sulfat yang menempel pada permukaan membran plasma melalui *glycosyl-phosphatidylinositol* (GPI) dan merupakan bagian utama dari *ekstraseluler matrix* (ECM) yang memediasi interaksi sel dengan ECM dan sel ke sel. Glypican terdiri dari protein inti yang melekat pada dua rantai polisakarida glikosaminoglikan heparan sulfat (HS). Glypican memiliki 6 subtype yaitu GPC1 - GPC6. (Kolluri and Ho, 2019) Semua glypican sangat diekspresikan

selama perkembangan embrio. Ekspresi GPC1 terdeteksi di sumsum tulang embrionik, epidermis otot, dan ginjal. GPC2 terutama diekspresikan dalam sistem saraf. GPC3 diamati di plasenta dan banyak jaringan embrionik. GPC4 diekspresikan dalam otak, ginjal dan paru-paru embrio. Ekspresi GPC5 diamati pada otak embrionik, paru-paru, hati, ginjal dan anggota tubuh. Sedangkan GPC6 sangat diekspresikan dalam banyak jaringan embrio, termasuk hati dan ginjal. (Zhou *et al.*, 2018)

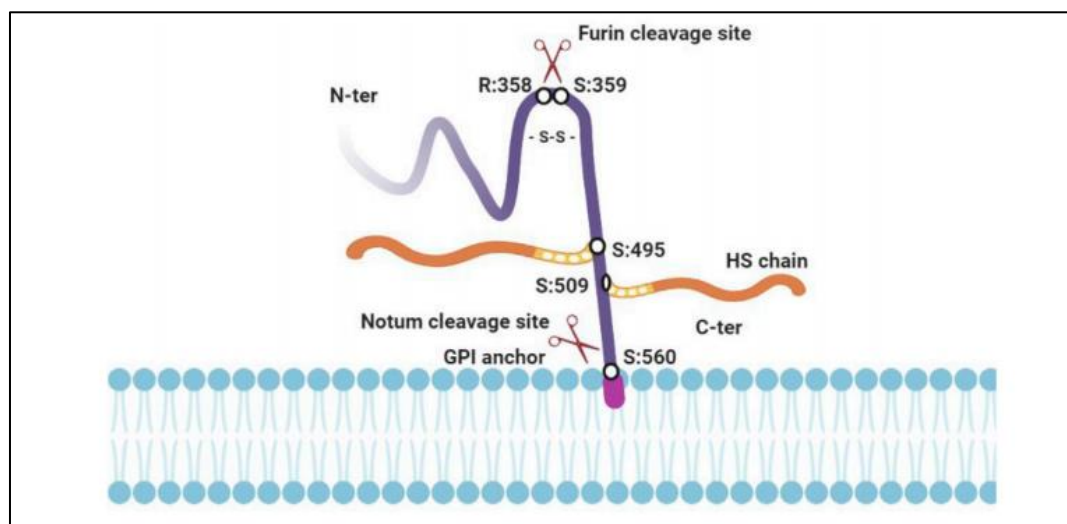
Glypican memiliki 14 sistein yang membentuk jembatan disulfida intramolekuler yang menghubungkan ujung N dan ujung C setelah pembelahan furin. Struktur unik glypican memberikan kemampuan untuk menyimpan dan menyerap berbagai molekul termasuk sitokin, morfogen, kemokin dan faktor pertumbuhan (Kolluri and Ho, 2019) Fungsi utama glypicans adalah mengatur jalur sinyal perkembangan wnt, Hedgehog, *bone morphogenic proteins* (BMP), dan *fibroblast growth factors* (FGF). (Zhou *et al.*, 2018)

Glypican-3 (GPC3) bertindak sebagai membran koreseptor faktor pertumbuhan yang mengikat heparin seperti faktor pertumbuhan fibroblast, protein *Hedgehog* (Hh) dan Wnts yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Ekspresi GPC3 cenderung muncul pada sel-sel yang bertransformasi menjadi ganas seperti pada 40% pasien melanoma, tumor embryonal (neuroblastoma dan hepatoblastoma) serta tumor wilms. Ekspresi berlebihan GPC3 pada HCC dilaporkan terjadi pada tingkat mRNA yaitu GPC3 ditemukan meningkat 66,7% - 74,8% pada pasien HCC dan



hanya 0 - 3,2% dari hepar yang normal dan pasien hiperplasia nodular fokal.(Chen *et al.*, 2013)

Gen GPC3 terletak pada kromosom X (Xq26.2) dan terdiri dari 11 ekson. Transkripsinya adalah 2130 bp, mengkode 580 asam amino dengan berat molekul protein sekitar 70 kDa.(Guo *et al.*, 2020) GPC3 memiliki situs pembelahan antara Arg358 dan Ser359 untuk protease Furin (Gambar 9). Pembelahan oleh Furin menghasilkan subunit N-terminal 40 kDa dan subunit C-terminal 30 kDa. Kedua subunit ini dapat dihubungkan oleh ikatan disulfida. Dua rantai samping heparan sulfat terjadi di dekat terminal C GPC3 (Ser495 dan Ser509). Ser 560 dari GPC3 masuk ke dalam lapisan ganda lipid dan mengikat protein ke lapisan ganda oleh *phosphatidylinositol*. Selain itu, GPC3 dapat dilepaskan dari permukaan sel ke lingkungan ekstraseluler setelah dibelah oleh *Notum* yaitu suatu lipase ekstraseluler yang melepaskan GPC3 dengan membelah GPI.(shih Tsung-Chieh, 2020)

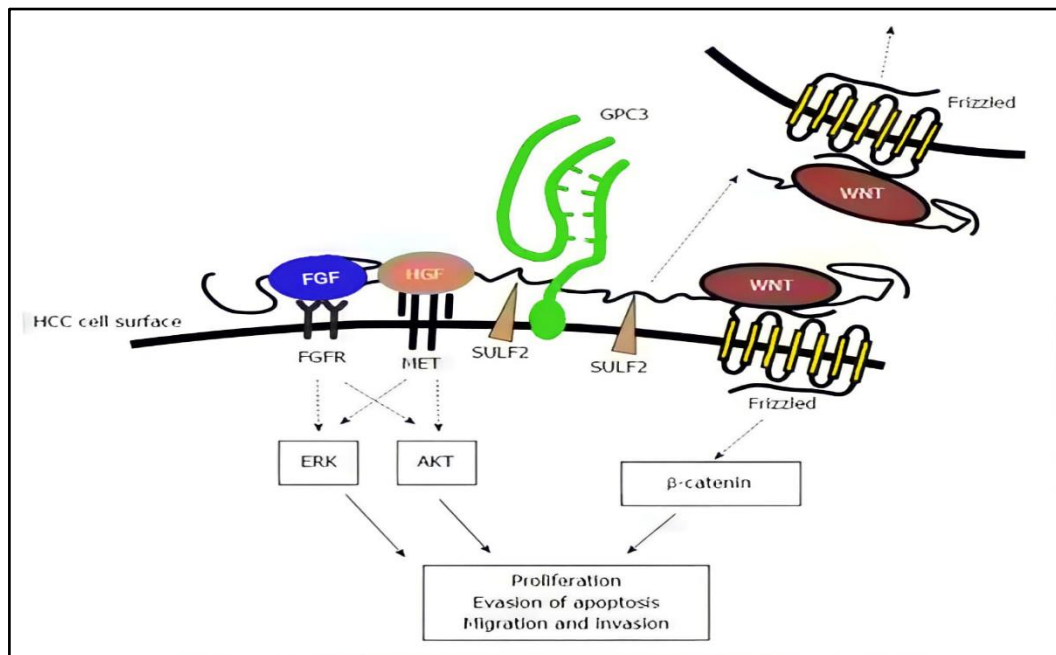


Gambar 9. Struktur Protein GPC3.(shih Tsung-Chieh, 2020)

GPC3 tidak diekspresikan oleh jenis sel hati lainnya seperti sel stellata hepatic, sel Kupffer, sel saluran empedu, sel endotel dan fibroblast tetapi diekspresikan secara eksklusif oleh hepatosit yang ekspresinya ini mempengaruhi aktivitas dan fungsi sel hati non parenkim. (Montalbano *et al.*, 2017) regulasi miRNA mengekspresikan GPC3 secara berlebihan pada tahap awal hepatokarsinogenesis yang menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi protein GPC3 sebagian besar diatur oleh peningkatan proses transkripsi pada hepatosit. (Libbrecht *et al.*, 2016)

Permukaan sel GPC3 membentuk kompleks dengan Wnt melalui rantai samping heparan sulfat (HS) dan merangsang pensinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin dalam sel HCC (Gambar 10). Sulfatase 2 (SULF2) yaitu suatu enzim yang menghilangkan gugus 6-O-sulfat dari HS yang diekspresikan secara berlebihan dalam sel HCC dan melepaskan Wnt dari kompleks GPC3/Wnt yang juga meningkatkan regulasi pensinyalan Wnt. GPC3 dalam permukaan sel juga dapat bertindak sebagai pengikat faktor pertumbuhan dan heparin seperti *fibroblast growth factor* (FGF) dan *hepatocyte growth factor* (HGF) yang terlibat dalam pertumbuhan invasif sel HCC melalui pensinyalan ERK dan atau AKT yang mengatur proliferasi sel, pencegahan apoptosis, migrasi dan invasi sel. Selain itu, tingkat ekspresi GPC3 yang tinggi dapat mempromosikan *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) sel HCC melalui aktivasi ERK. peningkatan pelepasan GPC3 dengan rantai samping HS yang dapat menghilangkan Wnt yang melekat pada GPC3 dan faktor pertumbuhan dari permukaan sel HCC sehingga GPC3

memiliki efek positif dan negatif pada pensinyalan Wnt dan aktivitas faktor pertumbuhan. (Haruyama and Kataoka, 2016)



Gambar 10. Peran GPC3 dalam perkembangan HCC (Haruyama and Kataoka, 2016)

Oncoprotein c-Myc juga dapat berkontribusi pada dugaan fenotipe ganas yang diinduksi oleh GPC3 pada wilayah promotor gen GPC3 yang mengidentifikasi daerah pengikatan c-Myc yang secara langsung mengaktifkan transkripsi gen GPC3. GPC3 meningkatkan ekspresi c-Myc yang akhirnya membentuk loop sinyal umpan balik positif antara GPC3 dan c-Myc dalam sel HCC. (Haruyama and Kataoka, 2016)

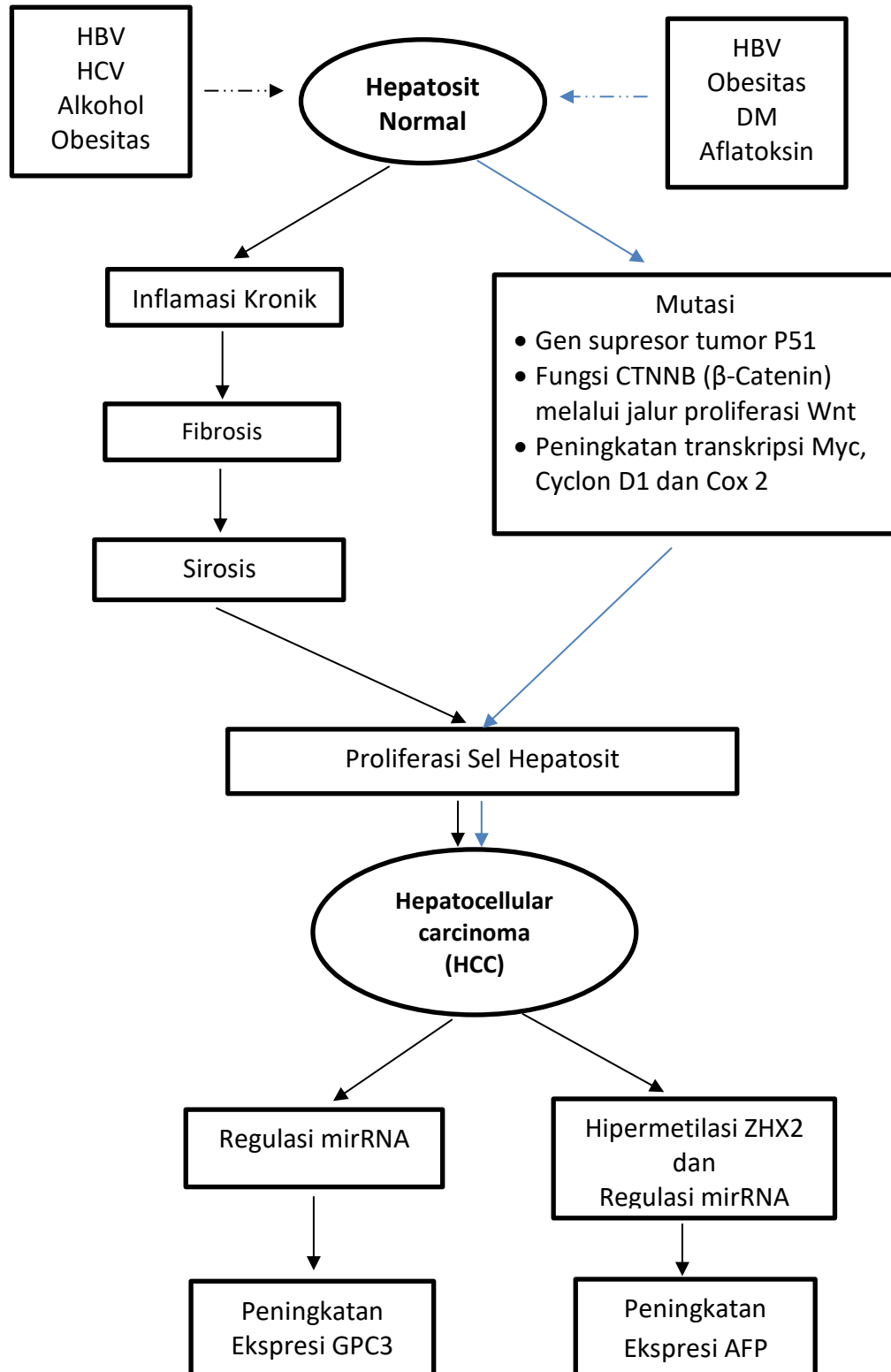
Penelitian yang dilakukan oleh Capurro *et al* yaitu dengan memeriksakan ekspresi protein GPC3 dan kadar serum dengan pemeriksaan imunohistokimia dan ELISA pada pasien HCC, serta kadar serum pada donor sehat dan pasien dengan hepatitis dan sirosis hati. Hasil yang didapatkan yaitu terjadi peningkatan level ekspresi GPC3 pada pasien

dengan HCC tetapi tidak pada hepatosit yang sehat. Kadar serum GPC3 meningkat secara signifikan pada pasien HCC tetapi tidak terdeteksi dalam serum pasien yang sehat dan terinfeksi hepatitis. (Montalbano *et al.*, 2017)

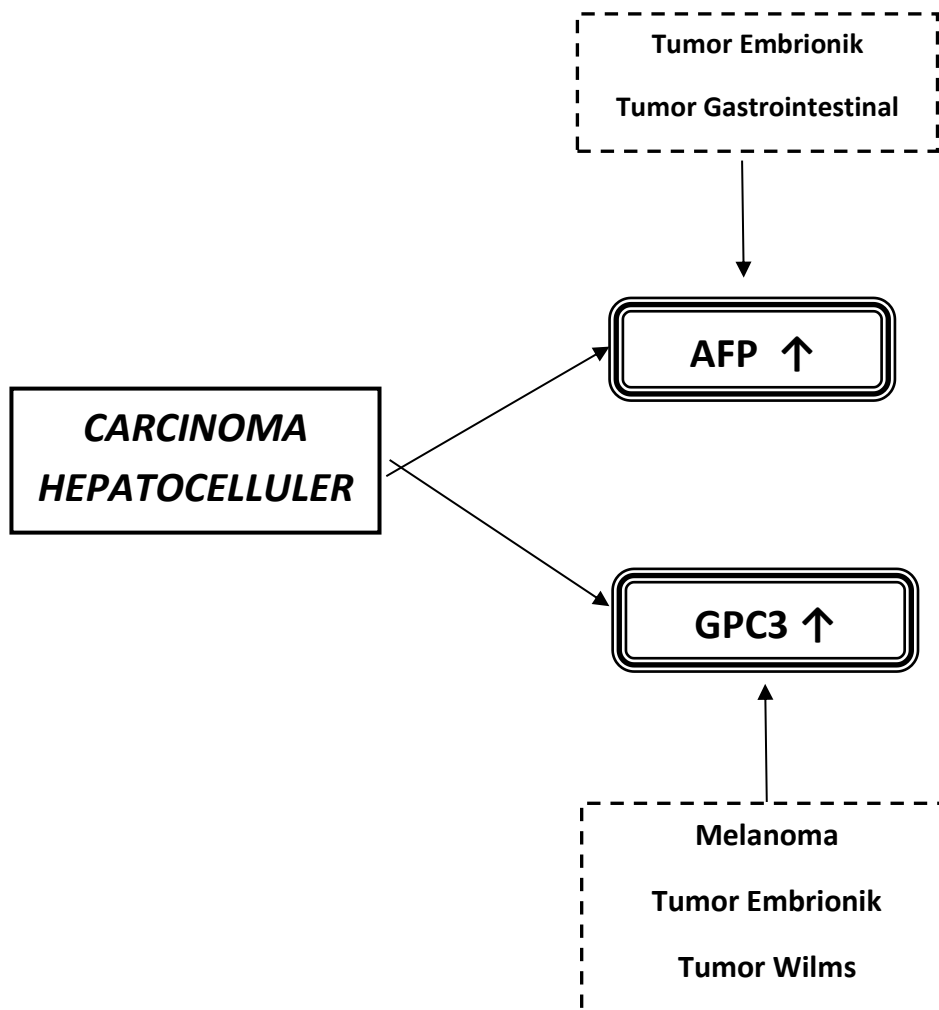
Penelitian Hippo *et al* melaporkan kegunaan fragmen N-terminal dari GPC3 untuk mendiagnosis HCC tahap awal, oleh karena itu GPC3 juga menunjukkan nilai diagnostik sebagai penanda serum. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Qiao *et al* melaporkan bahwa GPC3 adalah penanda diagnostik yang paling akurat yaitu dengan cut off 26,8 ng/mL untuk mendiagnosis HCC, yang memiliki sensitivitas 51,5% dan spesifisitas 92,8%. (Nakatsura *et al.*, 2014)

Penelitian yang dilakukan el-shaday, *et al* mengungkapkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kadar GPC3 pada pasien dengan kadar AFP < 400 ng/mL dan kadar AFP > 400 ng/mL karena GPC3 dapat meningkat pada semua kasus HCC yang menunjukkan bahwa GPC3 dapat menjadi penanda diagnostik yang lebih akurat untuk HCC daripada AFP. (El-Saadany *et al.*, 2018) Begitupun penelitian yang dilakukan oleh Lee, *et al* yang melaporkan korelasi yang tidak signifikan antara kadar serum glypican-3 dan ukuran tumor atau stadium tumor yang artinya ekspresi GPC3 tidak dipengaruhi oleh ukuran HCC yang menunjukkan perannya sebagai biomarker potensial untuk diagnosis stadium awal dan HCC berukuran kecil. (Lee *et al.*, 2014)

### D. KERANGKA TEORI



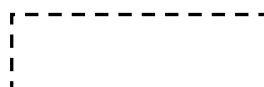
### E. KERANGKA KONSEP



: Variabel Dependent



: Variabel Independent



: Variabel Perancu

## F. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF

1. Pasien HCC adalah semua pasien yang didiagnosis *Hepatocellular Carcinoma* berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan Radiologi (CT Scan abdomen 3 fase) dan pemeriksaan laboratorium di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.
2. *Alpha-Fetoprotein* (AFP) adalah penanda tumor AFP dalam sampel serum yang diperiksa dengan metode *Enzyme Linked Fluorescent Assay* (ELFA) menggunakan alat Vidas A (Biomerieux, Perancis) dengan nilai rujukan 0 - 7.02 IU/mL (0 – 8.46 ng/mL). Nilai AFP untuk diagnosis HCC adalah  $\geq 200$  ng/mL.
3. Glypican-3 (GPC3) adalah glikoprotein dalam sampel serum pasien yang diukur dengan metode ELISA kit dari Mybiosource (US). Hasil dinyatakan dalam satuan ng/mL.
4. Sistem stadium *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) merupakan sistem stadium yang digunakan untuk diagnosis HCC. Sistem stadium terbagi menjadi BCLC A-D yaitu :
  - a. BCLC A (awal): jumlah nodul tumor tunggal atau 2-3, berukuran  $< 3$  cm tanpa invasi vaskular dengan atau tanpa gejala.
  - b. BCLC B (menengah): tumor multinodul berukuran  $> 3$  cm, tanpa invasi vaskular dengan atau tanpa gejala.
  - c. BCLC C (lanjut): stadium dengan gejala tumor, terdapat invasi makrovaskular dan atau metastasis ekstrahepatik.
  - d. BCLC D (terminal): stadium yang sudah mengalami tahap akhir dari suatu keganasan, terdapat invasi makrovaskular dan metastasis

ekstrahepatik.

5. Pasien HCC dengan Sirosis Hepatis yaitu pasien yang telah terdiagnosis HCC oleh klinisi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang berdasarkan hasil CT scan 3 fase juga ditemukan adanya sirosis hepatis.
6. Pasien HCC Tanpa Sirosis Hepatis yaitu pasien yang telah terdiagnosis HCC oleh klinisi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang berdasarkan hasil CT scan 3 fase tidak ditemukan adanya sirosis hepatis.
7. Penyakit keganasan primer lain adalah semua penyakit keganasan primer selain HCC yang didiagnosis oleh klinisi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang tertera di dalam rekam medis pasien.