

Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma (CCA)

Baiq Sheila Okthalia Hakim^{1*}, Fadila Rahmawati¹, Alana Akmal Yuar¹, Febi Jian Setiasari¹, Nafisya Ayu Evana¹, Moh Rizky Yolanda B.S¹

¹Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : September 09th, 2025

Revised : September 20th, 2025

Accepted : September 26th, 2025

*Corresponding Author:

Baiq Sheila Okthalia Hakim,
Medical Education Study
Program, Faculty of Medicine
and Health Science, University
of Mataram, Mataram,
Indonesia;

Email:

Sheilaokthalia12@gmail.com

Abstract: Cholangiocarcinoma (CCA) is a malignant tumor of the biliary epithelium and represents the second most common primary liver cancer after hepatocellular carcinoma. Its incidence and mortality rates are particularly high in Asia. This review aims to provide an updated overview of risk factors, pathogenesis, diagnostic strategies, and current management of cholangiocarcinoma based on recent scientific evidence from the past decade. A narrative literature review was conducted using publications retrieved from PubMed, Scopus, and Google Scholar, limited to the last 10 years. Eligible studies included original research, systematic reviews, clinical trials, and international clinical practice guidelines addressing epidemiology, biomarkers, imaging modalities, molecular testing, as well as surgical and non-surgical treatment options. CCA is classified into intrahepatic (iCCA) and extrahepatic (eCCA: perihilar and distal). Risk factors include parasitic infections, congenital biliary anomalies, cirrhosis, viral hepatitis, and toxin exposure. Management depends on resectability: surgical resection with adjuvant capecitabine provides curative benefit, while advanced disease requires systemic chemotherapy (gemcitabine–cisplatin), second-line FOLFOX, and palliative interventions such as biliary stenting and drainage. Early detection in high-risk populations is essential to improve diagnostic accuracy and treatment outcomes. A multimodal strategy combining biomarkers, imaging, and molecular analysis enhances early recognition and guides therapy. Routine screening programs, development of novel biomarkers, and further studies on targeted therapies and immunotherapy are recommended to broaden future treatment options.

Keywords: Adjuvant therapy, bile duct cancer, diagnosis, biomarkers, imaging, cholangiocarcinoma, chemotherapy, palliative care, surgical resection.

Pendahuluan

Cholangiocarcinoma (CCA) merupakan tumor ganas heterogen pada sel kolangiosit, yaitu sel yang melapisi saluran empedu (Sarcognato, S., et al. 2021; Buckholz, A. P., and Brown, R. S. 2020). CCA merupakan keganasan hati primer kedua yang paling sering terjadi dengan cakupan 15% dari seluruh kasus tumor hati primer. Secara global kasus CCA memiliki prevalensi yang tinggi di benua Asia. Angka kejadian CCA mencapai 0,3-6/100.000 penduduk/tahun dengan angka

kematian 1-6/100.000 penduduk/tahun (Sarcognato, S., et al. 2021). Tingginya prevalensi CCA di benua Asia kemungkinan dipicu oleh beberapa faktor, seperti faktor resiko yang dimiliki pasien, kesalahan klasifikasi CCA, kesalahan diagnosis, pengawasan dini, serta akses terhadap perawatan spesialis.

Cholangiocarcinoma dapat diklasifikasikan berdasarkan letak anatomis dari tumor. Klasifikasi ini membagi CCA menjadi *intrahepatic Cholangiocarcinoma* (iCCA) dan *extrahepatic Cholangiocarcinoma*

(eCCA) yang terdiri dari perihilar *Cholangiocarcinoma* (pCCA) dan distal *Cholangiocarcinoma* (dCCA) (Rodrigues, Pedro M., et al. (2021)). Intrahepatic *Cholangiocarcinoma* (iCCA) dan perihilar *Cholangiocarcinoma* (pCCA) merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada 90% kasus CCA di seluruh dunia (Qurashi, M., et al. 2023).

Etiologi CCA belum dapat diketahui penyebab pastinya, tetapi beberapa faktor risiko yang meliputi, seperti infeksi cacing hati, penyakit empedu kongenital, penyakit radang usus, kista koledokus, batu di saluran empedu, sirosis hati, penyakit empedu kronis seperti penyakit Caroli atau Primary Sclerosing Cholangitis (PSC), virus hepatitis B atau C (HBV, HCV) dan racun tertentu seperti asbes, dioksin, atau nitrosamin dapat menjadi penyebab CCA intrahepatik dan ekstrahepatik (Rodrigues *et al.*, 2021; Tavolari and Brandi, 2023).

Cholangiocarcinoma seringkali terjadi akibat peradangan kronis, baik dari lesi prekursor maupun lesi secara langsung. Proses karsinogenesis melibatkan mutasi pada gen-gen seperti RAS, BRAF, TP53, dan SMAD4, dengan mutasi K-ras dan TP53 yang paling sering ditemukan. Kanker ini umumnya berkembang secara lambat, meresap ke dinding saluran empedu, dan dapat menyebar ke hati, kelenjar getah bening regional, serta area di sekitar porta hepatis. Infeksi serius seperti kolangitis dapat terjadi dan memerlukan penanganan antibiotik serta drainase empedu yang intensif. Mengacu pada permasalahan tersebut studi literature ini bertujuan untuk memberikan gambaran terkini tentang faktor risiko, patogenesis, strategi diagnostik, dan manajemen kolangiokarsinoma saat ini berdasarkan bukti ilmiah terbaru dari dekade terakhir. Hasil studi literature ini diharapkan dapat menambah informasi bagi pembaca terkait dengan kolangiokarsinoma.

Bahan dan Metode

Artikel ini ditulis dengan menggunakan metode tinjauan literatur, dengan meneliti berbagai publikasi ilmiah tentang diagnosis dan tatalaksana *cholangiocarcinoma* (CCA). Daftar pustaka diambil dari basis data internasional

terkemuka, seperti PubMed, Scopus, dan Google Scholar, dengan publikasi dari 10 tahun terakhir. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan berbagai kata kunci, seperti kanker saluran empedu, diagnosis, pengobatan, penanda biologis, dan terapi. Artikel yang ditinjau mencakup penelitian asli, tinjauan sistematis, uji klinis, dan pedoman klinis yang relevan. Pemilihan difokuskan pada literatur yang membahas epidemiologi, faktor risiko, manifestasi klinis, pendekatan diagnostik (biomarker, pencitraan, tes molekuler), dan tatalaksana. Selanjutnya, semua temuan dari literatur yang dikumpulkan akan dianalisis dan disajikan secara deskriptif, untuk memberikan gambaran menyeluruh tentang perkembangan terbaru dalam diagnosis dan pengobatan CCA.

Hasil dan Pembahasan

Diagnosis *Cholangiocarcinoma*

Diagnosis CCA berdasarkan presentasi klinis sulit untuk ditegakkan karena kurangnya kriteria diagnostik yang absolut. Tanda gejala dan hasil pemeriksaan fisik yang ditemukan pada stadium awal tidak menunjukkan hasil yang spesifik karena stadium awal CCA bersifat asimtomatik (Banales *et al.*, 2020). Presentasi klinis pada CCA dapat berbeda tergantung pada lokasi anatomi tumor, evaluasi patologis, dan beberapa penyakit *non* maligna yang dapat menyamar sebagai CCA (Shen *et al.*, 2021). Diagnosis CCA biasanya melalui identifikasi massa dari studi pencitraan untuk penyebab lain atau striktur bilier simptomatik. Sekitar 20% hingga 40% pasien dengan iCCA menerima diagnosis mereka secara kebetulan (Kodali *et al.*, 2024).

Presentasi klinis

Manifestasi klinis CCA sering kali tidak ada atau tidak spesifik, seperti umumnya yaitu penyakit kuning, nyeri perut, nafsu makan menurun, penurunan berat badan, dan keringat malam. Gejalanya sangat bervariasi tergantung pada lokasi tumor. Pada eCCA (perihilar-CCA dan distal-CCA) seringkali muncul gejala ikterus, koluria, akoloria, dan pruritus akibat obstruksi bilier (Banales *et al.*, 2020). Pasien juga dapat mengalami nyeri kuadran kanan atas yang persisten, malaise, penurunan berat badan

(cachexia). Pemeriksaan fisik pada pasien eCCA dapat menunjukkan ikterus, hepatomegali, dan palpasi massa pada kuadran kanan atas. Tanda Courvoisier, meskipun sering dikaitkan dengan keganasan pankreatobilier, bukan merupakan penanda spesifik untuk CCA (Forner *et al.*, 2019). Manifestasi kulit seperti sindrom Sweet, eritema multiforme, dan porfiria cutanea tarda juga dapat terjadi sebagai manifestasi paraneoplastik pada pasien CCA (Rahman *et al.*, 2020).

Cholangiocarcinoma intrahepatik lebih sering bersifat asimtomatik atau hanya menimbulkan nyeri kuadran kanan atas (Revzin *et al.*, 2017). Penyakit kuning lebih jarang terjadi dan sebagian besar dikaitkan dengan penyakit lanjut (Fargo *et al.*, 2017). Gejala lain dari penyakit lanjut meliputi astenia, nyeri perut, malaise, mual, anoreksia, dan penurunan berat badan (Banales *et al.*, 2020). Diagnosis CCA pada beberapa kasus bersifat insidental terutama pada iCCA, ditemukan melalui pemeriksaan panel fungsi hati yang abnormal, bahkan pada individu tanpa gejala (Banales *et al.*, 2020; Shen *et al.*, 2021; Kodali *et al.*, 2024; Vogel *et al.*, 2014). Oleh karena itu, indeks kecurigaan yang tinggi terhadap CCA sangat penting, terutama pada pasien dengan faktor risiko dan gejala yang sesuai.

Pemeriksaan penunjang

Pola radiologi yang spesifik untuk CCA belum dapat ditentukan sehingga analisis histopatologis atau sitologis menjadi krusial untuk konfirmasi diagnosis (Eschrich *et al.*, 2023). Diagnosis ini didasari pada klasifikasi *World Health Organization* (WHO) untuk kanker saluran empedu yang menunjukkan adanya adenokarsinoma atau karsinoma musinosa dengan struktur tubular dan/atau papiler serta stroma fibrosa yang bervariasi (Lee & Song, 2024). Metode tes darah menjadi yang paling sering digunakan untuk skrining dalam mengidentifikasi suatu CCA (Mocan *et al.*, 2022). Tes darah digunakan untuk menilai fungsi hati dan evaluasi keberadaan kondisi yang terkait dengan peradangan, cedera hati atau saluran empedu yang mendasarinya (Vogel *et al.*, 2023).

Biomarker Utama Diagnosis CCA

Biomarker utama untuk diagnosis CCA, yaitu antigen karbohidrat 19-9 (CA 19-9) dan antigen karsinoembrionik (CEA). CA 19-9

merupakan biomarker dengan sensitivitas berkisar antara 50-90% dan spesifisitas antara 54-98%, tetapi antigen ini memiliki keterbatasan dalam mendeteksi CCA stadium awal dan bisa meningkat pada kondisi penyakit jinak (Tshering *et al.*, 2018). Alpha-fetoprotein (AFP) berguna dalam membedakan CCA intrahepatik dari Hepatocellular Carcinoma (HCC) (Hanif *et al.*, 2022).

CA 19-9

Biomarker ini, yang merupakan antigen sialyl-Lewis, diproduksi oleh sel epitel di berbagai organ, termasuk saluran pankreatikobilier dan kolon (Indellicato *et al.*, 2020). CA 19-9 memiliki sensitivitas 50-90% dan spesifisitas 54-98% untuk CCA (Liang *et al.*, 2015). Peningkatan kadar CA 19-9 dapat menunjukkan prognosis buruk dan penyakit tidak dapat dioperasi jika sangat tinggi (>1.000 unit/mL) (Saif *et al.*, 2020). Namun, CA 19-9 kurang efektif dalam deteksi dini dan dapat meningkat pada kondisi jinak seperti kolangitis atau striktur saluran empedu (Tsen *et al.*, 2018). Beberapa individu dengan defisiensi antigen Lewis mungkin tidak menunjukkan peningkatan CA 19-9 meskipun ada CCA (Janga *et al.*, 2023). Rekomendasi *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) dan *European Society for Medical Oncology* menyarankan pemeriksaan pencitraan tambahan untuk kadar CA 19-9 yang tinggi (Wu *et al.*, 2024).

CEA

Glikoprotein ini, yang berhubungan dengan membran sel, memiliki sensitivitas 68% dan spesifisitas 82% untuk CCA jika kadar CEA melebihi 5,2 ng/mL (Niedzielska & Jastrzebski, 2025). Meskipun berguna untuk menilai efek terapi dan mendeteksi kekambuhan, CEA kurang sensitif dan spesifik dibandingkan CA 19-9 dan dapat meningkat pada kondisi jinak seperti tukak lambung.

Alpha-Fetoprotein (AFP)

AFP berguna untuk evaluasi lesi hati dan sering digunakan untuk diagnosis karsinoma hepatoseluler (HCC) dan tumor sel germinal (Zhang *et al.*, 2020). Sekitar 19% pasien dengan CCA intrahepatik menunjukkan kadar AFP lebih dari 20 ng/mL. Namun, sensitivitas dan

spesifisitas AFP untuk CCA relatif rendah dibandingkan HCC.

Serum IgG4

Kadar IgG4 serum dapat meningkat pada pasien dengan CCA dan kolangitis sklerosis terkait IgG4, sehingga tes IgG4 berguna dalam kasus yang dicurigai sebagai kolangitis sklerosis terkait IgG.

Temuan Radiologi

TransAbdominal UltraSonografi (TAUS)

TAUS adalah metode pencitraan awal yang umum untuk menilai penyakit kuning, mendeteksi dilatasi saluran empedu, dan menyingkirkan batu empedu. Dengan sensitivitas 89% dalam mendeteksi dilatasi saluran empedu dan 94% dalam melokalisasi obstruksi, TAUS lebih baik dibandingkan CT dalam mendeteksi batu empedu pada pasien dengan nyeri perut kanan atas tanpa penyakit kuning. Namun, TAUS memiliki keterbatasan, seperti kemungkinan gangguan visualisasi saluran empedu distal karena udara duodenum. Temuan TAUS untuk berbagai jenis CCA meliputi: CCA hilar (tumor Klatskin) ditandai dengan nonunion saluran intrahepatik bilateral; tumor papiler sebagai massa polipoid; CCA nodular sebagai massa terisolasi dengan penebalan dinding; dan CCA intrahepatik sebagai massa besar dengan batas tidak teratur (Fadahunsi *et al.*, 2020).

MultiDetector Computation Tomography (MDCT)

MDCT sering digunakan sebagai alternatif TAUS, terutama untuk mengidentifikasi keganasan intrahepatik, menentukan luas stenosis bilier, dan mendeteksi atrofi hati. MDCT berguna untuk membedakan striktur saluran empedu ganas dan jinak, serta menilai status kelenjar getah bening dan kemungkinan metastasis. Untuk *cholangiocarcinoma* (CCA), MDCT menunjukkan lesi hipodens dengan batas tegas atau infiltratif, peningkatan tepi perifer pada fase arteri dan vena, serta area hipodens pada fase tunda.

cholangiocarcinoma Hilar

CCA hilar muncul sebagai massa hipodens pada CT scan dengan peningkatan enhancement pada fase tunda. Massa ini terlokalisasi di duktus

bilier utama atau duktus bilier kiri/kanan, dengan kemungkinan penggantian duktus dan dilatasi bilier intrahepatik.

cholangiocarcinoma Intrahepatik

CCA intrahepatik biasanya muncul sebagai lesi hati hipodens dengan batas tegas atau infiltratif serta dilatasi saluran empedu. Struktur fibrotik padat pada tumor dapat menyebabkan retraksi kapsuler pada sekitar 20% kasus. Pada fase arteri dan vena, tumor sering menunjukkan peningkatan tepi perifer, sedangkan pada fase tunda, tampak area hipodens yang lebih besar dengan pola enhancement bertahap

cholangiocarcinoma Ekstrahepatik

CCA ekstrahepatik sering terlihat sebagai massa lobular di duktus bilier utama dengan batas tidak teratur. Peningkatan intensitas sinyal pada fase arteri disertai penurunan pada fase tunda, sering kali menunjukkan invasi dinding saluran empedu dan kelenjar getah bening regional.

Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP)

MRCP menggunakan MRI untuk menilai saluran empedu dan pankreas. Ini memberikan gambaran akurat mengenai anatomi saluran empedu, pembuluh darah, serta identifikasi metastasis hati dan kerusakan akibat tumor. MRCP adalah alternatif non-invasif untuk ERCP dan sering lebih unggul daripada CT dalam menilai CCA intrahepatik dan perubahan pada duktus bilier distal. Pemeriksaan ini juga berguna untuk mendiagnosis kompresi duktus bilier dari organ lain atau metastasis di luar area saluran empedu.

Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)

ERCP adalah prosedur invasif yang menggabungkan endoskopi dengan pencitraan radiologi untuk mendeteksi obstruksi pada saluran empedu dan pankreas. ERCP berguna dalam menilai obstruksi, membedakan lesi jinak dan ganas, serta menyediakan kesempatan untuk intervensi terapeutik seperti stenting atau biopsi. Meskipun ERCP memiliki sensitivitas tinggi dalam menilai CCA dan memandu terapi, prosedur ini sering kali berfokus pada aspek terapi dan memerlukan keterampilan khusus serta pengalaman dalam interpretasi hasil. ERCP juga

dapat membantu dalam menentukan lokasi striktur duktus dan mendeteksi metastasis atau invasi saluran empedu ke organ lain.

Biopsi jaringan

Biopsi adalah satu-satunya cara untuk mendapatkan diagnosis definitif CCA, namun banyak penyedia menghindarinya karena risiko penyemaian tumor (Kodali *et al.*, 2024). Penelitian terkini menunjukkan bahwa biopsi yang dipandu ultrasonografi endoskopi dapat memberikan sampel yang lebih akurat daripada biopsi yang dipandu ERCP untuk mendiagnosis kelainan saluran empedu. Biopsi dikontraindikasikan pada pasien dengan asites dan/atau koagulopati berat. Biopsi bisa menjadi pertimbangan dalam diagnosis pasti sebelum terapi dan pengobatan. pada iCCA, biopsi jaringan saat ini menjadi perawatan standar untuk memandu terapi sebagai konfirmasi diagnosis iCCA yang berguna untuk mengurutkan tumor untuk menempatkan pasien pada terapi yang ditargetkan atau dalam uji klinis (Kodali *et al.*, 2024). Sedangkan biopsi yang dipandu ERCP merupakan metode pengumpulan spesimen untuk histologi yang umumnya lebih disukai untuk dugaan CCA ekstrahepatik (Kodali *et al.*, 2024).

Masing - masing diagnosis memiliki kelebihan dan kekurangan satu sama lain. CA 19-9 menawarkan sensitivitas dan spesifitas yang tinggi namun kurang efektif dalam deteksi dini dan dapat meningkat pada kondisi jinak. CEA berguna dalam menilai efek terapi dan mendeteksi kekambuhan, tetapi memiliki sensitivitas yang lebih rendah dibandingkan CA 19-9. AFP membantu membedakan CCA intrahepatik dari Hepatocellular Carcinoma (HCC), namun sensitivitasnya relatif rendah. Serum IgG4 berguna untuk kolangitis sklerosis terkait IgG4, meskipun tidak umum digunakan untuk diagnosis CCA secara luas. Untuk pencitraan, TransAbdominal UltraSonografi (TAUS) efektif dalam deteksi awal dan penilaian penyakit kuning, tetapi memiliki keterbatasan dalam visualisasi saluran empedu distal dan deteksi tumor kecil.

MultiDetector Computation Tomography (MDCT) memberikan detail mendalam untuk mengidentifikasi keganasan dan metastasis namun melibatkan paparan radiasi. *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography* (MRCP) menawarkan gambaran anatomi yang akurat

secara non-invasif tetapi lebih mahal dan memakan waktu. *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography* (ERCP) memungkinkan evaluasi dan terapi langsung, tetapi bersifat invasif dan memerlukan keterampilan khusus. Biopsi jaringan adalah metode definitif untuk diagnosis CCA, tetapi berisiko penyemaian tumor dan bisa dikontraindikasikan pada kondisi seperti asites atau koagulopati berat. Kombinasi dari metode-metode ini sering diperlukan untuk diagnosis yang akurat dan manajemen CCA yang efektif. Biomolekuler

Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)

FISH merupakan metode yang dapat membedakan CCA dari struktur empedu nonganas dalam analisis sitologi (Kodali *et al.*, 2024). Teknik ini menggunakan probe DNA fluoresen untuk mendeteksi kehilangan atau penambahan kromosom atau lokus kromosom yang abnormal pada sel yang dikumpulkan melalui teknik kuas. Metode ini dinilai dapat meningkatkan sensitivitas sitologi kuas (Stenzinger *et al.*, 2024) Sel yang menunjukkan 2 titik fluoresen untuk setiap probe adalah disomik, apabila ada setidaknya 3 titik untuk probe, sel tersebut adalah polisomik.

Temuan beberapa sel polisomik mengindikasikan CCA (Kodali *et al.*, 2024). Sebuah meta-analisis FISH menunjukkan bahwa metode ini sangat spesifik, dengan spesifisitas gabungan sebesar 70%, tetapi memiliki sensitivitas terbatas (68%) untuk diagnosis kolangiokarsinoma pada pasien dengan kolangitis sklerosis primer (Stenzinger *et al.*, 2024; Kodali *et al.*, 2024). AASLD saat ini merekomendasikan agar FISH digunakan selama analisis sitologi penyikatan ERCP untuk membantu diagnosis CCA, karena sitologi tradisional mungkin tidak memberikan hasil yang akurat (Kodali *et al.*, 2024).

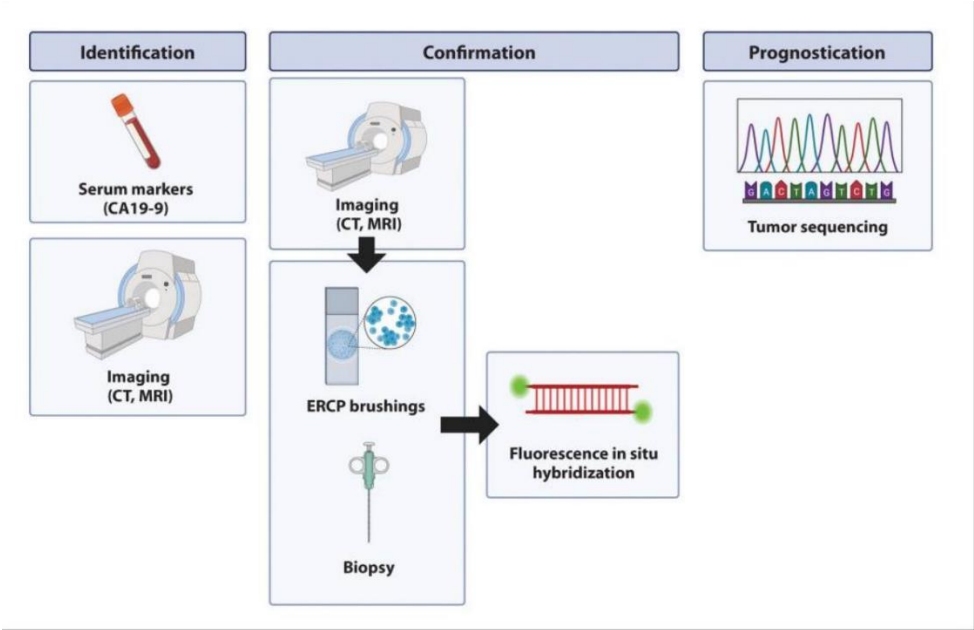
Next-Generation Sequencing (NGS)

Teknik untuk mengidentifikasi gen unik yang dibawa oleh tumor individu, dapat memfasilitasi diagnosis akuratnya serta mendorong pemilihan pengobatan target yang sesuai dengan varian gen secara optimal (Stenzinger *et al.*, 2024). Pada pasien dengan CCA sepertiga dan setengah dari pasien ini memiliki perubahan genomik yang dapat

ditargetkan oleh obat-obatan atau dalam pengembangan klinis (Stenzinger *et al.*, 2024). NGS dapat dilakukan pada jaringan tumor yang difiksasi formalin dan tertanam dalam parafin, apabila jaringan tumor yang memadai tidak tersedia untuk NGS, biopsi cair yang memanfaatkan *circulating free DNA* (cfDNA) sel dapat dipertimbangkan sebagai alternatif (Lee and Song, 2024). Perubahan genomik dapat memengaruhi hasil kelangsungan hidup misalnya, dikaitkan dengan beban mutasi tumor (Stenzinger *et al.*, 2024). Teknik ini bergantung

pada target yang diinginkan dan ketersediaan bahan, seperti jaringan atau *circulating tumor DNA* (ctDNA) (Lee and Song, 2024).

Hasil penelitian oleh Kodali *et al.*, pada tahun 2024 dengan judul “*Update on the Screening, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma*” skrining dan diagnosis CCA dapat dilakukan melalui identifikasi oleh metode CT dan MRI, serta tes darah menggunakan serum biomarker, dikonfirmasi dengan metode biopsi dan ERCP serta *Hibridisasi Fluoresensi In Situ*.



Gambar 2 Metode skrining dan diagnosis *cholangiocarcinoma* (Kodali *et al.*, 2024)

Tabel 2 Keuntungan dan keterbatasan endoskopi

	Keuntungan	Keterbatasan
ERCP	• Penggambaran anatomi untuk mengkarakterisasi struktur bilier • Visualisasi waktu nyata yang memfasilitasi biopsi atau pemasangan stent	• Invasif • Evaluasi tidak lengkap untuk saluran proksimal pada obstruksi saluran empedu tingkat tinggi
UE	• Memungkinkan pemeriksaan rinci pada saluran empedu ekstrak patik dan struktur sekitarnya (kelenjar getah bening, pembuluh darah) • EUS-FNA/B memungkinkan pemeriksaan sitologi/patologis	• Jarang, risiko penyebaran tumor di sepanjang saluran jarum selama EUS-FNA/B
SOC	• Visualisasi langsung dari epitel bilier • Memungkinkan biopsi yang ditargetkan	• Secara teknis menantang (diperlukan lubang AoV yang terbuka lebar dengan sfingterotomi besar)

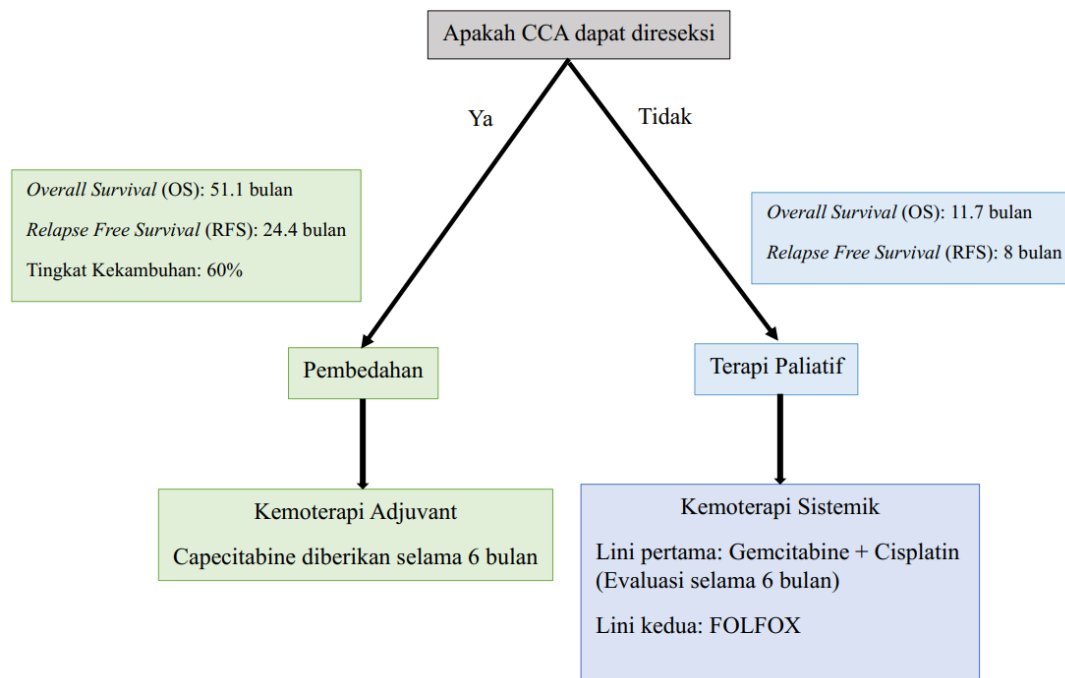
Tatalaksana Cholangiocarcinoma (CCA)

Tatalaksana CCA ditentukan berdasarkan

kemampuan reseksi tumor. Reseksi dapat dilakukan bila tidak terjadi metastasis di jaringan

dan kelenjar getah bening regional. Reseksi dilakukan melalui pembedahan yang dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvant untuk mengurangi

risiko kekambuhan pasca pembedahan. Terapi paliatif dan kemoterapi sistemik dapat dilakukan pada CCA yang tidak dapat direseksi.



Gambar 3. Pilihan terapi CCA (Banales *et al.*, 2020)

Pembedahan

Reseksi merupakan pilihan terbaik yang dapat dilakukan pada penderita CCA yang tidak mengalami metastasis. Reseksi pada iCCA tidak dapat dilakukan bila terdapat keterlibatan kelenjar getah bening di luar ligementum hepatoduodenal dan gastrohepatik. *Cholangiocarcinoma intrahepatic* dengan perluasan duktus segmental bilateral dan atrofi unilateral dengan keterlibatan duktus segmental atau aliran masuk vaskular kontralateral atau perluasan duktus segmental unilateral dengan keterlibatan aliran masuk vaskular kontralateral juga tidak dapat dilakukan pembedahan. Reseksi tumor pada iCCA dapat dilakukan dengan syarat disertai hepatectomy dan lymphadenectomy. Pasien dengan iCCA memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun berikutnya berkisar antara 25% hingga 70% dan rata-rata kelangsungan hidup keseluruhan setelah reseksi sekitar 51.1 bulan dengan 24.4 bulan tanpa kekambuhan. Risiko kekambuhan dilaporkan sebesar 60%. Transplantasi hati dapat menjadi pilihan yang baik pada pasien iCCA bila tumor memiliki diameter berdiameter 1,5 mm - 2 cm (Banales *et al.*, 2020; Surya *et al.*, 2023).

Reseksi tumor pada eCCA dapat dilakukan

dengan melakukan pancreatoduodenectomy karena masih dianggap sebagai pilihan bedah terbaik terutama untuk kasus pCCA dan dCCA. Rata-rata tingkat kelangsungan hidup bagi pasien dengan pCCA 5 tahun pasca reseksi mencapai 45% dengan risiko kekambuhan tetap tinggi yakni 80% selama 2 tahun pertama. Tingkat kelangsungan hidup pada pasien dCCA dilaporkan lebih rendah daripada kasus pCCA. Drainase bilier sebelum pembedahan perlu dilakukan pada semua jenis CCA yang dapat direseksi. Drainase bilier berfungsi untuk menurunkan kadar bilirubin serum dalam tubuh pasien dengan menggunakan *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography* (ERCP), drainase bilier transhepatik perkutan atau pembedahan terbuka (Surya *et al.*, 2023).

Terapi Adjuvant

Kekambuhan yang terjadi setelah tindakan pembedahan pada *cholangiocarcinoma* mencapai 80% sehingga terapi pasca pembedahan perlu dilakukan. Terapi kemoterapi adjuvant dengan menggunakan capecitabine telah direkomendasikan berdasarkan hasil uji coba BILCAP. Capecitabine dapat

digunakan sebagai terapi adjuvant pada iCCA dan eCCA. Hasil uji coba BILCAP menunjukkan bahwa pasien *cholangiocarcinoma* yang diberikan capecitabine selama 6 bulan memiliki tingkat kualitas hidup yang lebih baik. Rata-rata tingkat kelangsungan hidup pasien yang melakukan reseksi dan didukung oleh terapi adjuvant selama 34 bulan tanpa kekambuhan (Banales *et al.*, 2020).

Terapi Paliatif

Selain perawatan suportif kanker umum seperti manajemen nyeri dan terapi nutrisi, perawatan suportif pada keganasan saluran empedu harus mencakup identifikasi dan manajemen obstruksi empedu dan lambung. Pelepasan obstruksi paliatif dapat dicapai melalui beberapa pendekatan termasuk prosedur bedah, drainase perkutan, atau drainase endoskopik baik melalui drainase nasobiliar atau pemasangan stent bilier internal. Penempatan stent endoskopik efektif dan relatif aman dengan risiko pankreatitis post-ERCP rata-rata 3,5%.

Teknik drainase bilier terdapat beberapa jenis stent yang dapat dipertimbangkan, yakni stent unilateral, bilateral, logam, dan plastik. Lokasi tumor, kompleksitas, dan kelayakan pemasangan stent bilateral harus dipertimbangkan sebelum dilakukan pemasangan stent. Stent bilateral lebih banyak digunakan dalam kebanyakan kasus. Stent plastik bermanfaat sebagai drainase sementara dan dapat bertahan selama 3 bulan. Stent plastik lebih mudah dimasukkan, lebih mudah berpindah, lebih mudah dipasang, dan lebih mudah dilepaskan. Namun, stent ini memiliki diameter serta kaliber lebih kecil (10-20 fr) sehingga dapat membentuk biofilm yang dapat berdampak pada penyumbatan stent dengan tingkat penyumbatan yakni 20-40%.

Stent logam memiliki potensi lebih baik, yakni hingga 6-12 bulan, namun lebih sulit dimasukkan. Stent logam memiliki diameter yang telah ditingkatkan hingga 30 fr. Pasien harus diberi tahu dan dididik mengenai potensi dan durasi stent serta kemungkinan obstruksi atau infeksi. Dalam kasus obstruksi yang ada, infeksi bilier yang disertai sepsis dapat berkembang menjadi sangat parah yang harus dievaluasi dan diobati secara komprehensif menggunakan kombinasi drainase dan antibiotik (Surya *et al.*, 2023).

Kemoterapi

Secara tradisional, kemoterapi hanya digunakan untuk *cholangiocarcinoma* yang tidak dapat dilakukan prosedur reseksi. Regimen kemoterapi yang paling umum digunakan untuk *cholangiocarcinoma* berdasarkan uji coba UK ABC-02 dan uji coba BT22 Jepang sebagai lini pertama adalah kombinasi gemcitabine dan cisplatin. Cisplatin dan gemcitabine sebagai terapi lini pertama bagi pasien dengan kanker saluran empedu stadium lanjut dan tetap menjadi standar perawatan saat ini. Namun, rejimen ini memberikan rata-rata kelangsungan hidup bebas perkembangan hanya 8 tahun. Pemberian regimen kombinasi gemcitabine dan cisplatin dievaluasi setelah 6 bulan. Penambahan regimen sebagai lini kedua dapat diberikan bila tidak ada kemajuan yang didapatkan setelah menggunakan kombinasi gemcitabine dan cisplatin selama 6 bulan. Pasien *cholangiocarcinoma* sering mengalami penurunan kinerja tubuh yang cepat setelah perkembangan pada kemoterapi lini pertama dan hanya 15–25% yang menerima terapi lini kedua (Banales *et al.*, 2020).

Terapi lini kedua yang dapat diberikan pada pasien *cholangiocarcinoma* yang menunjukkan penurunan kinerja tubuh yaitu penambahan kemoterapi FOLFOX (leucovorin, 5-FU, dan oxaliplatin). Protokol FOLFOX yang terkenal sebagai lini kedua telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, terutama dibandingkan dengan Gem-cis konvensional dan sekarang dianggap sebagai protokol pilihan untuk *cholangiocarcinoma*. Manfaat yang diperoleh dengan penambahan kemoterapi FOLFOX dalam hal kelangsungan hidup keseluruhan lebih baik dari yang diharapkan pada kelompok terapi lini pertama saja karena toksisitas FOLFOX lebih dapat ditoleransi oleh tubuh. Penambahan regimen FOLFOX untuk terapi *cholangiocarcinoma* tidak hanya disarankan pada pasien yang menunjukkan penurunan kinerja tubuh. Pasien dengan peningkatan kinerja tubuh juga tetap direkomendasikan penggunaan regimen gemcitabine dan cisplatin yang dikombinasikan dengan FOLFOX untuk meningkatkan rata-rata keberlangsungan hidup bebas perkembangan (Banales *et al.*, 2020; Lamarca *et al.*, 2021).

Kesimpulan

Cholangiocarcinoma (CCA) merupakan suatu keganasan yang dapat terjadi di intrahepatik dan ekstrahepatik. Keganasan ini bersifat asimtomatik pada fase awal dan akan menimbulkan gejala yang tidak spesifik pada fase lanjutan sehingga diagnosis CCA banyak ditegakkan saat pasien sudah fase lanjutan dan tumor sudah metastasis. Kondisi ini akan mempengaruhi tatalaksana CCA karena metastasis yang terjadi akan menyebabkan tumor tidak dapat direseksi dengan pembedahan sehingga diperlukan terapi paliatif dan kemoterapi seumur hidup pasien. *Screening* awal pada pasien yang memiliki resiko tinggi CCA perlu dilakukan untuk dapat menegakkan diagnosis CCA dengan cepat dan tepat berdasarkan presentase klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa radiologi dan biomarker spesifik sehingga dapat menentukan tatalaksana CCA guna meningkatkan kualitas hidup pasien.

Ucapan Terima Kasih

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dan telah memberikan petunjuk, saran, dan dukungan yang berharga dalam penyusunan artikel ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada para pengelola perpustakaan dan basis data ilmiah yang telah memudahkan aksesnya ke sumber-sumber yang digunakan dalam penyusunan artikel ini.

Referensi

Banales, J.M. *et al.* (2020) ‘Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management’, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 17(9), pp. 557–588. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>.

Buckholz, A. P., and Brown, R. S. (2020). Cholangiocarcinoma. *Clinics in Liver Disease*. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.005>

Darwin PE. Cholangiocarcinoma, Medscape. (2020), [online] available at: <https://emedicine.medscape.com/article/2>

77393-overview#a5.

Eschrich, J., Kobus, Z., Geisel, D., Halskov, S., Roßner, F., Roderburg, C., ... & Tacke, F. (2023). The Diagnostic Approach towards Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma—State of the Art and Future Perspectives. *Cancers*, 15(1), 301. 10.3390/cancers15010301

Fadahunsi, O. O., Ibitoye, B. O., Adisa, A. O., Alatise, O. I., Adetiloye, V. A., & Idowu, B. M. (2020). Diagnostic accuracy of ultrasonography in adults with obstructive jaundice. *Journal of ultrasonography*, 20(81), e100–e105. <https://doi.org/10.15557/JoU.2020.0016>

Fargo, M. V., Grogan, S. P., & Saguil, A. (2017). Evaluation of jaundice in adults. *American family physician*, 95(3), 164-168.

Forner, A., Vidili, G., Rengo, M., Bujanda, L., Ponz-Sarvisé, M., & Lamarca, A. (2019). Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver International*, 39, 98-107. 10.1111/liv.14086

Hanif, H., Ali, M. J., Susheela, A. T., Khan, I. W., Luna-Cuadros, M. A., Khan, M. M., & Lau, D. T. Y. (2022). Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*, 28(2), 216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35110946/>

Indellicato, R., Zulueta, A., Caretti, A., & Trinchera, M. (2020). Complementary use of carbohydrate antigens Lewis a, Lewis b, and Sialyl-Lewis a (CA19. 9 Epitope) in gastrointestinal cancers: biological rationale towards a personalized clinical application. *Cancers*, 12(6), 1509. 10.2527/jas1975.4151249x

Janga, L. S. N., Sambe, H. G., Yasir, M., Man, R. K., Gogikar, A., Nanda, A., & Mohammed, L. (2023). Holistic understanding of the role of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer screening, early diagnosis, and prognosis: a systematic review. *Cureus*, 15(8). 10.7759/cureus.44382

Judge, S. J., Loehfelm, T. W., & Gholami, S. (2021). Surgical approach to the treatment of cholangiocarcinoma. In *Diagnosis and*

- Management of Cholangiocarcinoma: A Multidisciplinary Approach* (pp. 319-338). Cham: Springer International Publishing.
- Kodali, S., Connor, A. A., Brombosz, E. W., & Ghobrial, R. M. (2024). Update on the screening, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology & hepatology*, 20(3), 151. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15081011>
- Lamarca, A., Palmer, D. H., Wasan, H. S., Ross, P. J., Ma, Y. T., Arora, A., ... & Valle, J. W. (2021). Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, 22(5), 690-701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).
- Lee, S. H., & Song, S. Y. (2024). Recent advancement in diagnosis of biliary tract cancer through pathological and molecular classifications. *Cancers*, 16(9), 1761. <https://doi.org/10.3390/cancers16091761>
- Lee, S.H. and Song, S.Y. (2024) ‘Recent Advancement in Diagnosis of Biliary Tract Cancer through Pathological and Molecular Classifications’, *Cancers*, 16(9), pp. 1–22. Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers16091761>
- Lendvai, G., Szekerczés, T., Illyés, I., Dóra, R., Kontsek, E., Gógl, A., ... & Borka, K. (2020). Cholangiocarcinoma: classification, histopathology and molecular carcinogenesis. *Pathology & Oncology Research*, 26(1), 3-15. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0491-8>
- Liang, B., Zhong, L., He, Q., Wang, S., Pan, Z., Wang, T., & Zhao, Y. (2015). Diagnostic accuracy of serum CA19-9 in patients with cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 3555. 10.12659/MSM.895040
- Menon, G., Garikipati, S.C. & Roy, P. (2024). ‘Cholangiocarcinoma’, StatPearls, [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560708/>
- Mocan, L. P., Ilieș, M., Melincovici, C. S., Spârchez, M., Crăciun, R., Nenu, I., ... & Mihu, C. M. (2022). Novel approaches in search for biomarkers of cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 28(15), 1508. 10.3748/wjg.v28.i15.1508
- Niedzielska, J., & Jastrzębski, T. (2025). Carcinoembryonic Antigen (CEA): Origin, Role in Oncology, and Concentrations in Serum and Peritoneal Fluid. *Journal of Clinical Medicine*, 14(9), 3189. 10.3390/jcm14093189
- Qurashi, M., Vithayathil, M., & Khan, S. A. (2023). Epidemiology of cholangiocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 107064. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107064>
- Rahman, S. U., Sana, M. K., Tahir, Z., Ali, A., & Shah, P. A. (2020). Paraneoplastic syndromes in cholangiocarcinoma. *World Journal of Hepatology*, 12(11), 897. 10.4254/wjh.v12.i11.897
- Revzin, M. V., Scoutt, L. M., Garner, J. G., & Moore, C. L. (2017). Right upper quadrant pain: ultrasound first!. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 36(10), 1975-1985. 10.1002/jum.14274
- Rodrigues, Pedro M., et al. (2021). Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 16(1). Pp. 433 – 463. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-030220-020455>
- Saif, M. W., Smith, M. H., Goodman, M. D., & Salem, R. R. (2020). Is There any Survival Benefit of Maintenance Chemotherapy Following Adjuvant Chemotherapy in Patients with Resected Pancreatic Cancer Patients with Post-Surgery Elevated CA 19-9?. *JOP: Journal of the pancreas*, 21(5), 74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32982620/>
- Sarcognato, S., et al. (2021). Cholangiocarcinoma. *Pathologica* 2021. Pp. 158 - 169. Doi: <https://doi.org/10.32074/1591-951X-252>
- Shen, F., Wang, K., Zou, Q., Zeng, N., Li, X., & Fang, C. (2021). Digital Diagnosis and

- Management of Cholangiocarcinoma. In *Biliary Tract Surgery: Application of Digital Technology* (pp. 363-419). Singapore: Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-33-6769-2_16.
- Shin, D. W., Moon, S. H., & Kim, J. H. (2023). Diagnosis of cholangiocarcinoma. *Diagnostics*, 13(2), 233. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020233>.
- Stenzinger, A., Vogel, A., Lehmann, U., Lamarca, A., Hofman, P., Terracciano, L., & Normanno, N. (2024). Molecular profiling in cholangiocarcinoma: a practical guide to next-generation sequencing. *Cancer Treatment Reviews*, 122, 102649. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102649>.
- Surya, H., Abdullah, M., Juwita Nelwan, E., Syam, A. F., Bima Prasetya, I., & Stefanus, B. (2023). Current updates on diagnosis and management of cholangiocarcinoma: from surgery to targeted therapy. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37915146/>
- Tavolari, S., & Brandi, G. (2023). Mutational landscape of cholangiocarcinoma according to different etiologies: a review. *Cells*, 12(9), 1216. <https://doi.org/10.3390/cells12091216>
- Tsen, A., Barbara, M., & Rosenkranz, L. (2018). Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology. *Pancreatology*, 18(8), 862-867. 10.1016/j.pan.2018.09.004
- Vogel, A., Bridgewater, J., Edeline, J., Kelley, R. K., Klumpen, H. J., Malka, D., ... & Ducreux, M. (2023). Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 34(2), 127-140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>.
- Wu, G., Bajestani, N., Pracha, N., Chen, C., & Makary, M. S. (2024). Hepatocellular carcinoma surveillance strategies: major guidelines and screening advances. *Cancers*, 16(23), 3933. 10.3390/cancers16233933
- Zhang, J., Chen, G., Zhang, P., Zhang, J., Li, X., Gan, D. N., ... & Ye, Y. A. (2020). The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(2), e0228857. 10.1371/journal.pone.0228857