

Original Research Paper

Cholangiocarcinoma: Risk Factors, Diagnostic Tools, and Current Treatment Options

Adli Putra Nugraha^{1*}, Baiq Ghassani Kayla¹, Febbi Anggy¹, Ni Made Utami Wulandari¹, Wina Arsylia Fakar¹, Philip Habib²

¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 06th, 2023

Revised : September 01th, 2023

Accepted : Oktober 12th, 2023

*Corresponding Author:

Adli Putra Nugraha,
Mahasiswa Program Studi
Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran Universitas
Mataram, Nusa Tenggara Barat,
Indonesia;

Email:

adliputranugraha98@gmail.com

Abstract: Cholangiocarcinoma is a disease caused by the differentiation of cells in the bile epithelium or liver parenchyma into malignant cells called cholangiocytes. This literature review presents the current risk factors, diagnostic tools, and treatment choices of cholangiocarcinoma. Publication about the current risk factors, diagnostic tools, and treatment choices of cholangiocarcinoma were collected from the Pubmed database until August 25, 2022. The keywords of the research were “cholangiocarcinoma”, “risk factor”, “diagnostic”, and “treatment”. Cholangiocarcinoma has many risk factors, from choledochal cysts, and primary sclerosing cholangitis, to asbestos exposure. The diagnosis of cholangiocarcinoma is difficult and requires the combined interpretation of different diagnostic modalities. Examinations that can be done for the diagnosis and staging of cholangiocarcinoma are MRI and CT. However, if the diagnosis remains uncertain, endoscopic examination and tissue sampling may be performed. After the diagnosis, there are several treatments, namely surgical therapy (surgical excision of bile duct tumors), endoscopic therapy (endoscopic biliary dilatation), radiological therapy (percutaneous transhepatic palliative biliary dilatation), chemotherapy and radiotherapy, and photodynamic therapy. Cholangiocarcinoma is a malignancy of cells in the biliary epithelium or liver parenchyma (cholangiocytes) that has many risk factors. The diagnosis of cholangiocarcinoma is difficult and requires a combined interpretation of the different diagnostic modalities, including MRI, CT, endoscopy, and tissue sampling. After the diagnosis, there are several treatments, namely surgical therapy, endoscopy, radiology therapy, chemotherapy and radiotherapy, and photodynamic therapy.

Keywords: Cholangiocarcinoma, diagnostic, risk factor, and treatment.

Pendahuluan

Kolangiokarsinoma adalah suatu penyakit yang terjadi akibat adanya sel ganas di epitel empedu ataupun bisa terjadi di parenkim hati. Kolangiokarsinoma ini juga sering disebut sebagai tumor heterogen yang terjadi di saluran empedu. Selain itu penyakit ini juga bisa disebut dengan kanker saluran empedu ekstrahepatik. Terjadinya kolangiokarsinoma dimulai dengan adanya diferensiasi dari sel yang menutupi epitel di saluran empedu, sel ini selanjutnya

dinamakan dengan sel kolangiosit. Kolangiokarsinoma diklasifikasikan menjadi tiga jenis, yaitu perihilar CCA (pCCA), CCA intrahepatik (iCCA), dan distal CCA (dCCA). Jenis yang pertama, yaitu pCCA terjadi di antara saluran dalam kantung empedu dengan saluran kistik, saluran kistik adalah sebuah saluran yang menjadi penghubung antara kantung empedu dengan duktus hepatikus komunis.

CCA intrahepatik terletak di bagian proksimal dari sel parenkim yang ada di hati. Kemudian yang terakhir adalah dCCA terletak

di bawah dari saluran kistik (Brindley *et al.*, 2021). Secara anatomi klasifikasi kolangiokarsinoma dibedakan menjadi dua jenis, yaitu ekstrahepatik dan intrahepatik. Ekstrahepatik kolangiokarsinoma terjadi pada saluran empedu dan 75% kasus kolangiokarsinoma adalah ekstrahepatik. Sementara itu intrahepatik kolangiokarsinoma ditandai dengan adanya tumor atau pembentukan massa di daerah perifer (Doherty *et al.*, 2017)

Kasus kematian akibat kolangiokarsinoma sudah banyak terjadi di beberapa negara, seperti Jepang (terdapat 2,81 kasus per 100.000 penduduk berjenis kelamin laki-laki), di Amerika Serikat untuk orang-orang berkulit putih memiliki persentase sebesar 20%, orang-orang Asia-Amerika memiliki persentase 45% (Banales *et al.*, 2020). Tingkat kejadian tertinggi dari kolangiokarsinoma terjadi di negara bagian timur tepatnya di timur laut dari Negara Thailand sebanyak 85 per 100.000 penduduk, sedangkan di Negara Kanada memiliki insiden sebesar 0,4 per 100.000 penduduk. Angka kejadian tertinggi dari kolangiokarsinoma terjadi di Asia Tenggara sedangkan angka kejadian terendah terjadi di Australia. Pada tahun 2017 dilaporkan bahwa kasus kolangiokarsinoma di Asia Tenggara sebesar 0,1/100.000 sampai 71,3/100.000 penduduk (Blechacz, 2017).

Bahan dan Metode

Pencarian studi dilakukan dengan cara pencarian data dari berbagai pusat daring yang telah tervalidasi, seperti Pubmed hingga tanggal 25 Agustus 2022. Pencarian studi ini mengacu pada kajian sistematis dengan menggunakan kata kunci *cholangiocarcinoma*, *risk factor*, *diagnostic*, dan *treatment*. Literatur yang digunakan dalam penulisan ini dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah disepakati.

Hasil dan Pembahasan

Faktor risiko

Kista Koledokus (Kista Saluran Empedu)

Kista koledokus adalah kelainan bawaan langka yang ditandai dengan dilatasi kistik dari percabangan bilier intrahepatik dan/atau

ekstrahepatik. Hubungan antara kista saluran empedu dan kolangiokarsinoma terbukti, ketika kista tidak terdeteksi dan/atau diobati secara tidak tepat, tumor dapat muncul dari kista. Refluks enzim pankreas, stasis empedu dan peningkatan konsentrasi asam empedu intraduktal dapat berkontribusi pada transformasi ganas epitel yang melapisi dinding kista. Selain itu, infeksi bakteri juga dapat berperan dalam perkembangan kolangiokarsinoma pada pasien dengan kista saluran empedu (Khan, Tavolari and Brandi, 2019).

Kolangitis Sklerosis Primer (PSC)

Kolangitis Sklerosis Primer (PSC) adalah penyakit autoimun yang menyerang saluran empedu, menyebabkan peradangan dan obstruksi saluran empedu intrahepatik dan ekstrahepatik. Pada pasien PSC, kolangiokarsinoma biasanya di diagnosa pada tahun pertama diagnosis. Hubungan antara PSC dan CCA kemungkinan mencakup peradangan kronis, proliferasi epitel bilier, produksi mutagen empedu endogen dan stasis empedu (Huai *et al.*, 2014).

Hepatitis, kolelitiasis dan koledokolitiasis

Hepatitis mengacu pada adanya batu di pohon bilier intrahepatik. Hubungan antara hepatitis dan iCCA kemungkinan terkait dengan peradangan kronis, stasis empedu dan infeksi bakteri. Kolelitiasis dan koledokolitiasis merupakan kondisi yang dikaitkan dengan peningkatan risiko eCCA dan risiko tampaknya meningkat dengan ukuran batu empedu, klasifikasi epitel dan durasi penyakit. Sedangkan peran kolelitiasis dan koledokolitiasis dalam patogenesis iCCA masih belum jelas (Cai *et al.*, 2015).

Sirosis

Sirosis merupakan manifestasi dari kerusakan hati kronis. Pada sirosis hati, struktur parenkim hati dilemahkan oleh fibrosis dan nodul regeneratif yang menyebabkan hilangnya fungsi hati secara progresif. Sirosis merupakan faktor risiko HCC, eCCA, dan iCCA. Peningkatan risiko pada pasien sirosis berkaitan dengan peningkatan proliferasi sel, pelepasan sitokin inflamasi dan terjadinya fibrosis pada hepar (Khan, Tavolari and Brandi, 2019).

Hepatitis

Infeksi kronis virus hepatitis B (HBV) dan C (HCV) merupakan faktor risiko kuat untuk CCA. Peningkatan risiko CCA di antara Pasien HBV dan HCV kemungkinan besar tidak hanya bergantung pada adanya sirosis, tetapi juga pada efek karsinogenik langsung oleh virus hepatitis pada sel target. Selain itu, peradangan hati kronis akibat infeksi virus memicu proliferasi sel, sehingga meningkatkan risiko transformasi ganas (Zhang *et al.*, 2016).

Hemokromatosis

Hemokromatosis tipe 1 adalah kelainan genetik yang paling sering dikaitkan dengan mutasi HFE1 (C282Y) dan ditandai dengan akumulasi zat besi patologis dalam tubuh, terutama di hati. Manifestasi klinisnya yaitu sirosis, periartropati, insufisiensi adrenal, gagal jantung atau diabetes. Mekanisme yang menghubungkan hemokromatosis dengan kolangiokarsinoma yaitu pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) di dalam hati, kerusakan DNA, peroksidasi lipid dan percepatan fibrogenesis (Khan, Tavolari and Brandi, 2019).

Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Penyakit radang usus merupakan faktor risiko yang diketahui untuk kanker kolorektal. Kondisi patologis yang terkait dengan perkembangan kolangiokarsinoma dengan menginduksi inflamasi kronis dan/atau mikrobioma dysbiosis. IBD juga mungkin memiliki manifestasi ekstra-usus, termasuk kolangitis sklerosis primer, yang merupakan faktor risiko juga untuk kolangiokarsinoma (Huai *et al.*, 2014).

Pankreatitis Kronis dan Peptic Ulcer

Hubungan antara pankreatitis kronis dan kolangiokarsinoma yaitu pasien dengan pankreatitis kronis memiliki struktur bilier bengkak yang pada akhirnya dapat menyebabkan kolangitis dan kolelitiasis yang merupakan faktor risiko untuk Kolangiokarsinoma. Hubungan sederhana antara ulkus duodenum/lambung dengan infeksi *Helicobacter Pylori* dan kolangiokarsinoma juga telah dibuktikan baik untuk iCCA atau eCCA, yaitu bahwa *H. pylori* meningkatkan kinetika sel epitel bilier dan menginduksi pembentukan batu (Khan *et al.*, 2019).

Infeksi Parasit

Cacing hati *Opisthorchis viverrini* dan *Clonorchis sinensis* telah diidentifikasi sebagai faktor risiko kolangiokarsinoma. Infeksi dengan parasit ini dapat menyebabkan CCA dengan menginduksi peradangan kronis, kolangitis dan fibrosis dari sistem periportal. Pengobatan anti-cacing berkaitan dengan kolangiokarsinogenesis khususnya ketika paparan faktor genetik, lingkungan, dan infeksi lainnya hidup berdampingan (Sripa *et al.*, 2017).

Diabetes Tipe II

Hubungan antara diabetes tipe II dan kolangiokarsinoma dimulai dari hiperinsulinemia kompensasi dan insulin yang telah merangsang pertumbuhan sel kanker dengan mengikat reseptor insulin. Selanjutnya, diabetes dapat meningkatkan risiko batu empedu, yang merupakan faktor risiko untuk eCCA (Parsi, 2013).

Obesitas

Peran obesitas dalam perkembangan kolangiokarsinoma masih kontroversial karena bukti saat ini masih terbatas untuk membuat kesimpulan. Obesitas dapat meningkatkan risiko kanker, termasuk kolangiokarsinoma, dengan mempengaruhi kadar adiponektin. Jaringan adiposa mengeluarkan molekul ke dalam aliran darah, yang memberi sinyal ke organ metabolisme lain atau ke otak untuk mengkoordinasikan respons terhadap perubahan kebutuhan metabolisme. Beberapa molekul ini, yang dikenal sebagai adipokin yang juga memiliki peran dalam memodulasi risiko perkembangan kanker (Parsi, 2013).

NAFLD

Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) telah diidentifikasi sebagai faktor risiko untuk berbagai jenis kanker, terutama hepatocellular carcinoma. Secara biologis NAFLD dapat meningkatkan pertumbuhan kolangiokarsinoma secara langsung oleh induksi peradangan hati atau, secara tidak langsung melalui sirosis (Reddy *et al.*, 2013).

Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol ditetapkan sebagai faktor risiko hepatoselular karsinoma (Palmer and Patel, 2012). Alkohol dapat berkontribusi

pada karsinogenesis dengan induksi CYP2E1, yang memetabolisme etanol menjadi asetaldehida, meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif, peroksidasi lipid dan kerusakan DNA. Selain itu, etanol dapat menginduksi enzim yang memetabolisme prokarsinogen menjadi karsinogen. Kurangnya asosiasi antara konsumsi alkohol dan eCCA dapat mengandalkan efek perlindungan alkohol terhadap pembentukan batu empedu (faktor risiko eCCA) dengan menghambat metabolisme kolesterol (Ye *et al.*, 2013).

Merokok

Kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor risiko dari kolangiokarsinoma. Tembakau dapat memberikan efek karsinogenik pada sel epitel bilier sejak senyawa karsinogenik (misalnya benzopiren, formaldehida, benzena dan kromium) dimetabolisme oleh mikrosom hati dan diekskresikan ke empedu (Palmer and Patel, 2012).

Paparan Asbes

Sebuah studi epidemiologi menunjukkan adanya hubungan antara kolangiokarsinoma dan paparan asbes. Asbes dapat sampai pada lingkungan interstisial serta pembuluh darah melalui pembuluh limfatik setelah melewati barrier alveolar saat inhalasi atau melewati mukosa gastrointestinal setelah ingesti hingga dialirkan ke seluruh tubuh. Pada saluran empedu, asbes masuk ke dalam saluran empedu yang lebih kecil sehingga menyebabkan iCCA (Khan, Tavolari and Brandi, 2019)

Alat diagnostik

Beberapa kasus, kolangiokarsinoma cukup sulit untuk didiagnosa karena memiliki karakter klinis yang cenderung diam, spesifitas yang rendah, serta kurangnya kriteria yang absolut. Dalam mendiagnosis kolangiokarsinoma memerlukan interpretasi gabungan dari modalitas diagnostik yang berbeda (Blechacz, 2017). Kolangiokarsinoma dicurigai berdasarkan tanda-tanda obstruksi bilier, tes fungsi hati yang abnormal, penanda tumor (tumor marker) yang meningkat, dan ultrasonografi yang menunjukkan struktur atau massa empedu, terutama pada kolangiokarsinoma intrahepatik. Magnetic resonance imaging (MRI) atau computed

tomography (CT) dilakukan untuk diagnosis dan staging kolangiokarsinoma (Vogel *et al.*, 2014). Namun, diferensiasi kolangiokarsinoma intraduktal dari metastasis hipovaskular terbatas pada pemeriksaan. Oleh karena itu, ada pengecualian yang wajar pada tumor primer ekstrahepatik. Bertujuan untuk membedakan antara struktur saluran empedu jinak atau ganas juga sulit, kecuali bila yang diamati metastasis (Donahoe, 2012).

Ketika diagnosis stenosis bilier tetap tidak pasti pada MRI atau CT, pemeriksaan endoskopi (USG endoskopi atau intraduktal, kolangioskopi, atau tomografi koherensi optik) dan pengambilan sampel jaringan harus dilakukan. Pengambilan sampel jaringan memiliki spesifitas yang tinggi untuk mendiagnosis striktur bilier ganas, tetapi sensitivitasnya rendah. Diagnosis cholangiocarcinoma sangat menantang pada pasien dengan primary sclerosing cholangitis. Pasien-pasien ini harus diikuti dengan penanda tumor (tumor marker) tahunan, CT, atau MRI. Dalam kasus striktur dominan, konfirmasi histologis atau sitologis dari kolangiokarsinoma harus diperoleh. Studi lebih lanjut diperlukan untuk membandingkan keakuratan berbagai metode pemeriksaan, terutama metode intraduktal baru, dan fitur pemeriksaan keganasan harus distandarisasi (Van Beers, 2014).

Pilihan Pengobatan

Terapi bedah

Eksisi bedah tumor saluran empedu adalah pengobatan pilihan pada kolangiokarsinoma karena merupakan satu-satunya pilihan terapi yang menawarkan potensi untuk penyembuhan. Perawatan bedah tergantung pada lokalisasi massa. Pengobatan kolangiokarsinoma hilus memerlukan reseksi bifurkasi duktus hepatikus komunis. Prosedur dimulai dengan eksplorasi rongga peritoneum untuk mendeteksi kemungkinan penyebaran dan resektabilitas tumor. Jika kolangiokarsinoma tampak dapat direseksi, kandung empedu harus dimobilisasi dan duktus biliaris komunis distal dibagi. Diseksi hati-hati berlanjut ke proksimal sampai duktus hepatikus kanan dan kiri terpisah di atas tumor. Rekonstruksi bilier dicapai melalui hepaticojejunostomi bilateral pada loop

usus Roux-en-Y di atas stent bilier silikon transhepatik.

Jika kolangiokarsinoma secara ekstensif melibatkan satu lobus hati dan relatif tidak mengenai lobus lainnya, Perawatan bedah kolangiokarsinoma perifer mirip dengan karsinoma hepatoseluler dan memerlukan lobektomi hati atau segmentektomi tergantung pada ukuran tumor. Diseksi pertemuan duktus hepatic dan hepaticojejunostomi rekonstruktif tidak diperlukan setelah reseksi kolangiokarsinoma perifer (Rizvi *et al.*, 2018). Untuk tumor sepertiga tengah duktus ekstrahepatik, pilihan pembedahan meliputi reseksi massa dengan kemungkinan anastomosis duktus biliaris ujung ke ujung primer (untuk tumor kecil awal) atau hepaticojejunostomi (jika sebagian besar duktus ekstrahepatik harus diangkat). Untuk tumor yang terletak di distal duktus biliaris komunis, prosedur Whipple direkomendasikan (sama seperti untuk tumor ampullary) (Rizvi *et al.*, 2018).

Pembedahan tetap menjadi pengobatan utama kolangiokarsinoma, bahkan untuk tumor stadium lanjut. Resectability tumor dan tingkat kelangsungan hidup pada pasien dengan cholangiocarcinoma tergantung pada lokasi tumor dan penyebaran penyakit pada saat presentasi. Tingkat kelangsungan hidup lebih tinggi di institusi khusus di mana tim multidisiplin, termasuk ahli bedah, ahli onkologi, ahli endoskopi, ahli radiologi intervensi dan staf pendukung terlibat. Dilaporkan resektabilitas meningkat dengan lokasi tumor yang lebih distal (50% untuk kolangiokarsinoma perifer vs. 56% untuk hilar vs. 91% untuk tumor distal). Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk cholangiocarcinoma perifer, hilar dan distal yang direseksi adalah 44%, 11% dan 28%, dan tingkat kelangsungan hidup rata-rata adalah 26, 19, dan 22 bulan, masing-masing (Rizvi *et al.*, 2018).

Terapi endoskopi

Dilatasi bilier endoskopi dapat digunakan sebagai tindakan paliatif akhir untuk meredakan ikterus pada pasien yang merupakan kandidat bedah yang buruk, atau sebagai salah satu langkah sebelum intervensi bedah. Prosedur ini memerlukan penggunaan endoskopi pandangan samping untuk mengakses saluran empedu dan

untuk memasukkan balon tiup atau serangkaian dilator endoskopi melalui kawat pemandu. Dalam banyak kasus, sfingterotomi bilier dilakukan sebelum pelebaran dan penempatan stent. Setelah pelebaran berhasil, stent plastik atau logam yang dapat mengembang sendiri (endoprosthesis) dapat ditempatkan ke dalam saluran empedu. Endoprosthesis plastik berdiameter lebih kecil (berkisar dari 7,0-11,5 French) dan lebih rentan terhadap oklusi. Stent plastik harus diganti secara endoskopi secara berkala (biasanya 8-12 minggu). Dalam kasus obstruksi total saluran empedu, mungkin tidak mungkin untuk memajukan kawat pemandu endoskopik di atas oklusi. Dalam situasi ini, pendekatan transhepatik perkutan mungkin lebih disukai.

Terapi radiologi

Dilatasi bilier paliatif transhepatik perkutan dilakukan oleh ahli radiologi intervensi dan membutuhkan tusukan transkutan dari saluran empedu perifer dan penempatan selanjutnya dari 12-16 kateter polimer Prancis. Pada pasien dengan kolangiokarsinoma hilus yang menyumbat duktus hepaticus kanan dan kiri, tabung perkutan yang terpisah dapat dimasukkan ke dalam sistem bilier kanan dan kiri dan diteruskan melalui sisi oklusi ke dalam duodenum, jika memungkinkan. Stent ini memungkinkan drainase empedu ke duodenum. Stent bilier polimerik perkutan biasanya diganti secara berkala untuk mencegah oklusi dan komplikasi infeksi. Stent logam perkutan yang dapat diperluas sendiri direkomendasikan sebagai metode paliatif definitif pada pasien dengan kolangiokarsinoma yang bukan kandidat bedah (Rizvi *et al.*, 2018)

Kemoterapi dan radioterapi

Saat ini, tidak ada pendekatan kemoterapi yang terbukti secara positif mempengaruhi hasil klinis pada pasien dengan kolangiokarsinoma. Selain itu, radiasi sinar eksternal belum menunjukkan kemanjuran. Laporan tentang orang yang selamat jangka panjang setelah radioterapi telah menunjukkan bahwa beberapa individu mungkin mendapat manfaat dari pengobatan, tetapi komplikasi potensial yang signifikan (duodenitis, stenosis saluran empedu, stenosis duodenum). Hasil yang menggembirakan telah ditunjukkan dengan

menggunakan radiasi interstisial atau intraoperatif. Radiasi internal atau brakiterapi mungkin berguna sebagai terapi tambahan setelah pembedahan atau sebagai terapi paliatif yang dikombinasikan dengan bypass enterik bilier.

Penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk sepenuhnya menilai potensi terapi tersebut. Pada kolangiokarsinoma yang tidak dapat direseksi, strategi terapeutik adalah memperbaiki kolestasis dengan menempatkan endoprosthesis di seluruh tumor, atau dengan melakukan bypass bilier. Prosedur ini tidak mempengaruhi pertumbuhan tumor, dan tidak jelas apakah mereka meningkatkan kelangsungan hidup. Namun, perbaikan kolestasis memang memperbaiki gejala seperti kelelahan, diare, anoreksia, pruritus, penyakit kuning dan pola tidur, sehingga meningkatkan kualitas hidup. Karena morbiditas dini dan mortalitas 30 hari secara signifikan lebih tinggi dengan prosedur bedah daripada drainase endoskopik/perkutan, teknik intervensi seperti itu lebih disukai.

Terlepas dari jenis struktur, penempatan endoprosthesis yang berhasil secara teknis dapat dicapai pada 84-96% pasien ini. Drainase yang berhasil dicapai pada 69-91% dari Bismuth tipe I dan II stenosis, dan 15-73% pada Bismuth tipe III dan IV tumor, dengan kelangsungan hidup rata-rata terkait sekitar 150 hari dan 65 hari di setiap kelompok, masing-masing. Penyisipan endoprosthesis logam permanen meningkatkan tingkat oklusi dan mengurangi jumlah intervensi terapeutik; Namun, tidak mengurangi waktu kelangsungan hidup rata-rata. Kemoterapi dan radioterapi (radioterapi sinar eksternal dan brakiterapi 192I) telah digunakan untuk menurunkan tingkat pertumbuhan tumor, namun, tidak ada percobaan prospektif acak yang mengevaluasi efek terapi ini telah dilakukan.

Sebuah studi retrospektif membandingkan stenting endoskopi paliatif versus stenting dikombinasikan dengan radioterapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam waktu kelangsungan hidup rata-rata. Studi dengan kemoterapi tidak dapat diinterpretasikan karena mencakup keganasan hati dan regimen terapi yang berbeda. Pertanyaannya tetap apakah radioterapi atau kemoterapi tambahan bermanfaat bagi pasien dengan

kolangiokarsinoma yang tidak dapat direseksi (Rizvi *et al.*, 2018).

Terapi Fotodinamik (PDT)

Terapi fotodinamik (PDT) adalah terapi baru yang secara selektif menghancurkan jaringan tumor. Sebuah fotosensitizer diberikan dan selektif dipertahankan oleh jaringan tumor target. Fotosensitizer tidak beracun dalam keadaan aslinya, namun, setelah aktivasi oleh cahaya pada panjang gelombang tertentu, fotosensitizer menjadi sitotoksik dan menghasilkan kerusakan jaringan lokal. Satu-satunya efek samping yang relevan yang terlihat sampai saat ini adalah fototoksitas, yang sering berlangsung selama 4-6 minggu setelah pemberian obat. Studi percontohan pada hewan dan manusia telah menunjukkan pengurangan hingga 60% volume tumor setelah pemberian PDT dengan hematoporphirin. Satu percobaan menggunakan PDT bilier pada pasien dengan kolangiokarsinoma yang tidak dapat direseksi (tumor Bismuth tipe III dan IV), yang gagal dalam penempatan endoprosthesis, telah menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam kadar bilirubin serum dan skor kualitas hidup, dengan mortalitas 30 hari 0% dan median waktu kelangsungan hidup 439 hari.

Percobaan lain yang menyelidiki efek PDT pada pasien dengan karsinoma hilar yang tidak dapat direseksi yang dirawat dengan penempatan endoprosthesis menunjukkan tingkat kelangsungan hidup enam bulan sebesar 91%. Sembilan puluh enam persen pasien membaik dalam hal kolestasis, kinerja dan kualitas hidup. Tidak ada efek samping yang merugikan yang dilaporkan. PDT tampaknya menjadi pendekatan terapeutik yang menjanjikan untuk cholangiocarcinoma yang tidak dapat direseksi, dan menggabungkan dua tujuan untuk mengobati kolestasis dan mengurangi pertumbuhan tumor. Manfaat nyata dalam waktu bertahan hidup, bagaimanapun, perlu dikonfirmasi dengan uji coba terkontrol secara acak (Rizvi *et al.*, 2018).

Kesimpulan

Kolangiokarsinoma memiliki banyak faktor risiko, mulai dari kista koledokus, dan kolangitis sklerosis primer, hingga paparan asbes. Diagnosis kolangiokarsinoma sulit dan

memerlukan interpretasi gabungan dari modalitas diagnostik yang berbeda. Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk diagnosis dan staging kolangiokarsinoma adalah MRI dan CT. Namun, jika diagnosis masih belum pasti dengan MRI dan CT, dapat dilakukan pemeriksaan endoskopi dan pengambilan sampel jaringan. Setelah diagnosis, ada beberapa tatalaksana yang dapat dilakukan untuk pasien kolangiokarsinoma, yaitu terapi bedah dengan dilakukannya eksisi bedah tumor saluran empedu, terapi endoskopi dengan dilakukannya dilatasi bilier endoskopi, terapi radiologi dengan dilakukannya dilatasi bilier paliatif transhepatik perkutan, kemoterapi dan radioterapi, serta terapi fotodinamik.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kepada seluruh pihak yang sudah membantu dalam menyelesaikan penyusunan artikel ini.

Referensi

- Banales, J. M., Marin, J. J. G., Lamarca, A., Rodrigues, P. M., Khan, S. A., Roberts, L. R., Cardinale, V., Carpino, G., Andersen, J. B., Braconi, C., Calvisi, D. F., Perugorria, M. J., Fabris, L., Boulter, L., Macias, R. I. R., Gaudio, E., Alvaro, D., Gradilone, S. A., Strazzabosco, M., ... Gores, G. J. (2020). Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 17, Issue 9, pp. 557–588). Nature Research. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
- Blechacz, B. (2017). Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. In *Gut and Liver* (Vol. 11, Issue 1, pp. 13–26). Joe Bok Chung. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl15568>
- Brindley, P. J., Bachini, M., Ilyas, S. I., Khan, S. A., Loukas, A., Sirica, A. E., Teh, B. T., Wongkham, S., & Gores, G. J. (2021). Cholangiocarcinoma. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 7, Issue 1). Nature Research. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>
- Cai, H., Kong, W. T., Chen, C. B., Shi, G. M., Huang, C., Shen, Y. H., & Sun, H. C. (2015). Cholelithiasis and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC cancer*, 15, 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1870-0>
- Doherty, B., Nambudiri, V. E., & Palmer, W. C. (2017). Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 19, Issue 1). Current Medicine Group LLC 1. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0542-4>
- Donahoe (2012) “基因的改变 NIH Public Access,” *Molecular and Cellular Biochemistry*, 23(1), pp. 1–7. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131.Clinical.
- Huai, J. P., Ding, J., Ye, X. H., & Chen, Y. P. (2014). Inflammatory bowel disease and risk of cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis of population-based studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(8), 3477-3482. DOI: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.8.3477>.
- Khan, S.A., Tavolari, S. and Brandi, G. (2019) ‘Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors’, *Liver International*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 19–31. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.14095>.
- Palmer, W.C. and Patel, T. (2012) ‘Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma’, *Journal of Hepatology*, 57(1), pp. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.022>
- Parsi, M.A. (2013) ‘Obesity and cholangiocarcinoma’, *World Journal of Gastroenterology*, 19(4), pp. 457–462. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i4.457>.
- Reddy, S. K., Hyder, O., Marsh, J. W., Sotiropoulos, G. C., Paul, A., Alexandrescu, S., ... & Pawlik, T. M.

- (2013). Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis among patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 17, 748-755. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2149-x>.
- Rizvi, S., Khan, S. A., Hallemeier, C. L., Kelley, R. K., & Gores, G. J. (2018). Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies. *Nature reviews Clinical oncology*, 15(2), 95-111. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.157>.
- Sripa, B., Deenonpoe, R. and Brindley, P.J. (2017) ‘Co-infections with liver fluke and Helicobacter species: A paradigm change in pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma?’, *Parasitology International*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 383–389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.11.016>.
- Van Beers, B. E. (2014) “Diagnosis of cholangiocarcinoma,” *Hpb*, 10(2), pp. 87–93. DOI: 10.1080/13651820801992716.
- Vogel, A., Wege, H., Caca, K., Nashan, B., & Neumann, U. (2014). The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(44), 748–754. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0748.
- Ye, X. H., Huai, J. P., Ding, J., Chen, Y. P., & Sun, X. C. (2013). Smoking, alcohol consumption, and the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(46), 8780–8788. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8780>.
- Zhang, H., Zhu, B., Zhang, H., Liang, J., & Zeng, W. (2016). ‘HBV Infection Status and the Risk of Cholangiocarcinoma in Asia: A Meta-Analysis’, *BioMed Research International*, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/3417976>.