

## Literature Review: Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Luthfi Zakiyyah<sup>1\*</sup>, Muhammad Fauzan<sup>1</sup>, Lalu Maulana Azmi<sup>1</sup>, Hagia Faranjhia<sup>1</sup>, Ajeng Ayu Putri<sup>1</sup>, Anang Hermansyah<sup>1</sup>, Tazkiyah Arafah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

### Article History

Received : October 10<sup>th</sup>, 2024

Revised : October 30<sup>th</sup>, 2024

Accepted : November 19<sup>th</sup>, 2024

\*Corresponding Author: **Luthfi Zakiyyah**, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, NTB, Indonesia;  
Email: [cocoda765@gmail.com](mailto:cocoda765@gmail.com)

**Abstract:** Hepatocellular Carcinoma (HCC) is a type of primary liver cancer which is a fatal disease. Globally, Hepatocellular Carcinoma (HCC) is the dominant type of liver cancer, accounting for around 75% of the total incidence. HCC incidents are mostly found in Asia and Africa. In general, the causes of HCC include a history of hepatic cirrhosis, chronic hepatitis B infection, hepatitis C infection, autoimmune hepatitis, excessive alcohol consumption, obesity, smoking, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and diabetes mellitus. There are three types of therapy including surgery, locoregional, and systemic. The therapy is also divided into invasive, minimally invasive, and non-invasive therapy. This literature review aims to facilitate the review of the Hepatocellular Carcinoma. Scientific related questions, databases to be used, selection of keywords, inclusion and exclusion criteria, definition of results and conclusions of selected articles are all elements included in this research search strategy. At the end e met some articles that fit the criteria and conclude that is a deadly disease with high mortality and morbidity because in the early stage HCC is generally asymptomatic.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma (HCC), management, stage.

## Pendahuluan

Kanker hati merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat kanker. *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) adalah kanker yang ditemukan di organ hati atau yang dapat disebut juga dengan kanker hati primer. Faktor risiko dari HCC meliputi infeksi kronis HBV (hepatitis B virus), infeksi HCV (hepatitis C virus), autoimun hepatitis, mengkonsumsi alkohol secara kronis, obesitas, NAFLD (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*), dan diabetes mellitus. Meskipun demikian pasien dengan sirosis hepatis juga berisiko tinggi untuk terkena HCC (Singh *et al.*, 2018).

Insidensi HCC di berbagai wilayah dunia bervariasi yang disebabkan oleh faktor risiko. Sekitar 80% insiden baru HCC terjadi di benua Asia dan Afrika seperti di China, Sub-Sahara Afrika, Hongkong, dan Taiwan,

memiliki lebih dari 15 kasus per 100.000 penduduk per tahun, karena memiliki beban infeksi virus hepatitis B yang tinggi. Insiden HCC lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan dengan wanita. Prognosis pasien dengan HCC tergantung pada ukuran tumor, diferensiasi atau derajat tumor pada histopatologi, tingkat keparahan penyakit hati yang mendasarinya, ada tidaknya metastasis, dan perluasan tumor ke struktur yang berdekatan (Asafo-Agyei and Samant, 2023).

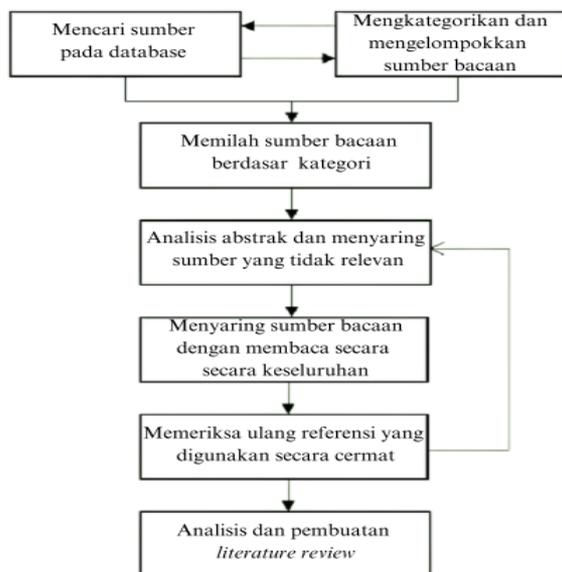
## Bahan dan Metode

### Metode

Pencarian literatur dilakukan melalui database berskala nasional dan internasional dengan memanfaatkan *Google Scholar*, *Science Direct*, *Proquest* dan *PubMed*. Ditemukan beberapa artikel dari keempat database tersebut dengan kata kunci "*Hepatocellular carcinoma*,

*management, stage, complication, prognosis, kanker hati*”.

Kriteria inklusi dari pencarian artikel ini merupakan penelitian-penelitian yang meneliti *hepatocellular carcinoma* dalam bentuk *literature review* maupun *experimental study* dan diterbitkan dalam jangka waktu 10 tahun terakhir. Kriteria eksklusi dari pencarian artikel ini adalah artikel non-ilmiah, editorial, maupun opini, dan artikel penelitian tidak dapat diakses secara lengkap. Hasil pencarian diperoleh sekitar 80 artikel yang kemudian disaring berdasarkan abstrak dari artikel. Sisa artikel kemudian diproses ulang dan disaring setelah dibaca secara keseluruhan. Kemudian, dilakukan analisis dan pemeriksaan ulang terhadap sumber referensi dengan cermat dan dihasilkan 20 artikel yang dianggap relevan.



Gambar 1. Bagan metode penulisan

## Hasil dan Pembahasan

### Definisi

*Hepatocellular carcinoma* (HCC) adalah pertumbuhan sel hati (hepatosit) yang berlangsung tidak normal. Ditandai dengan peningkatan jumlah sel hati yang memiliki kemampuan membelah dan disertai dengan perubahan sel hati menjadi ganas. HCC merupakan keganasan keenam yang paling umum dan penyebab kematian terkait kanker ketiga terbanyak di dunia (Saputri, 2022; Kılıcı *et al.*, 2023).

### Etiologi

Penderita HCC sekitar 70–90% memiliki riwayat penyakit hepatitis kronik dan sirosis yang dapat disebabkan oleh virus hepatitis C, infeksi virus hepatitis B, mengonsumsi alkohol secara berlebihan, dan *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) serta kebiasaan merokok (Doni & Mubarak, 2021). Perilaku alkoholik berlebihan, merokok, infeksi kronis virus hepatitis B (HBV) dan virus hepatitis C (HCV) menyumbang sekitar 70% kasus kanker hati di Indonesia. Mengonsumsi makanan yang terkontaminasi *aflatoksin* (jamur yang dapat tumbuh di makanan yang disimpan dengan tidak benar, seperti biji-bijian dan kacang-kacangan) juga dapat meningkatkan risiko terjadinya HCC (Saputri, 2022).

### Epidemiologi

*Hepatocellular Carcinoma* (HCC) merupakan jenis kanker hati primer yang termasuk kedalam penyakit yang mematikan, dimana HCC menduduki urutan ketujuh kanker yang paling sering terjadi di dunia dan penyebab paling umum kedua kematian akibat kanker. Angka kejadian HCC terbesar terdapat di benua Asia dan Afrika. Mongolia merupakan negara dengan insiden kejadian HCC tertinggi di dunia dengan kasus kejadian HCC tertinggi di dunia dengan kasus kejadian 93,7 per 100.000 penduduk, namun China memiliki jumlah kasus terbesar kejadian HCC yang disebabkan jumlah populasi penduduk yang mencapai 1,4 miliar orang dengan kejadian kasus yang meningkat yaitu 18,3 per 100.000 penduduk. Dalam selang waktu antara tahun 1978 dan 2012, kejadian HCC menurun di banyak negara Asia dan Italia, namun meningkat di India, Amerika, Oseania, dan sebagian besar negara Eropa. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan di beberapa negara, seperti AS, telah mereda, karena tarif di berbagai sub kelompok telah stabil atau menurun (McGlynn *et al.*, 2021). Sebuah analisis yang mencakup semua 50 negara bagian Amerika Serikat, tingkat insiden HCC yang disesuaikan dengan usia meningkat dari 4,4/100.000 pada tahun 2000 menjadi 6,7/100.000 pada tahun 2012, meningkat sebesar 4,5% setiap tahun antara tahun 2000 dan 2009, peningkatan serupa dalam kematian terkait HCC telah terjadi, namun telah terjadi perlambatan kasus baru-baru ini (Kulik & El-Serag, 2019).

*Hepatocellular Carcinoma* (HCC) adalah jenis kanker hati yang dominan, terhitung sekitar 75% dari total kejadian secara global. Tingkat kejadian HCC telah menurun di beberapa daerah tingkat tinggi tetapi meningkat di banyak daerah tingkat rendah (McGlynn *et al.*, 2021). Prognosis HCC buruk di semua wilayah di dunia. Akibatnya, angka kejadian dan kematian kira-kira setara. Pada tahun 2018, perkiraan tingkat kejadian global kanker hati per 100.000 orang per tahun adalah 9,3 sedangkan tingkat kematian terkait adalah 8,5 (Kulik & El-Serag, 2019).

### Faktor risiko

#### *Sirosis hati*

Faktor risiko utama HCC pada pasien hepatitis adalah sirosis hati. Di beberapa negara maju, angka kematian sirosis terkait HCC meningkat. Faktor risiko sirosis hati yang disebabkan oleh hepatitis dalam berbagai konteks, dimana sirosis hati adalah yang paling sering. Dibandingkan dengan pasien dengan HBV, pasien dengan HCV tampaknya lebih mungkin mengembangkan sirosis hati (Zhang *et al.*, 2021). Menurut sensus AS, proporsi infeksi HCV antara sirosis hati dan kasus HCC terus meningkat antara tahun 2001 dan 2013. Insidensi sirosis hati berkisar antara 159 hingga 193 per 100.000 pasien, dan angka kematian bervariasi dari 83 kasus hingga 126 kasus. per 100.000 pasien, terutama disebabkan oleh HCV. Insiden kanker hati meningkat dari 17 kasus menjadi 45 kasus per 100.000 pasien, meningkat 2,5 kali lipat (Kulik & El-Serag, 2019).

#### Usia dan jenis kelamin

HCC jarang terjadi sebelum usia 40 tahun, dan periode puncaknya kira-kira pada usia 60 tahun. Laki-laki mengalami peningkatan kejadian HCC setelah infeksi virus hepatitis, yaitu 2 sampai 3 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan. *Adiponektin* dapat mengaktifkan *AMP-activated protein kinase* dan *p38* untuk mencegah perkembangan kanker hati, meskipun testosteron pria mengaktifkan protein JNK dalam adiposit untuk menghambat sekresi adiponektin. Pada wanita, estrogen dapat mengurangi transkripsi virus dan respons inflamasi, mengontrol perkembangan infeksi virus, dan memainkan peran protektif dalam terjadinya HCC. Ini juga dapat mempengaruhi terjadinya kanker hati dengan mengatur tingkat mRNA,

metilasi DNA, dan modifikasi histon di jaringan hati (Zhang *et al.*, 2021).

#### *Ras/Etnis*

Perbedaan ras/etnis bisa mencolok pada masyarakat multi-etnis, seperti Amerika Serikat. Pada tahun 2001, orang Asia/Kepulauan Pasifik memiliki tingkat HCC tertinggi di AS (11,3 per 100.000), tetapi tingkat di antara orang Asia/Kepulauan Pasifik mulai menurun setelahnya. Akibatnya, pada tahun 2016, orang Indian Amerika/Pribumi Alaska memiliki insiden tertinggi (11,4), diikuti oleh orang Hispanik (9,8 per 100.000), orang Asia/Kepulauan Pasifik (9,1 per 100.000), orang kulit hitam non-Hispanic (8,1 per 100.000), dan orang kulit putih non-Hispanic (4,6 per 100.000) (McGlynn *et al.*, 2021). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di negara Amerika Serikat mengeksplorasi korelasi antara ras pasien yang terinfeksi infeksi Virus Hepatitis C dan risiko kanker hati di masa depan. Hasil menunjukkan bahwa kejadian tahunan HCC bervariasi dari tinggi ke rendah. Untuk Hispanik, kulit putih non-Hispanic, dan Afrika Amerika (7,8%, 4,7%, dan 3,9%, masing-masing), perbedaan ras cenderung disebabkan perbedaan faktor risiko antara kelompok etnis dan lokasi geografis. Saat ini, hanya ada sedikit penelitian tentang perbedaan etnis di berbagai wilayah, dan diperlukan penyelidikan epidemiologis yang ekstensif (Zhang *et al.*, 2021).

#### Alkohol

Perilaku alkoholik berlebih menjadi salah satu faktor risiko kanker hati, efek dari tingkat konsumsi yang lebih rendah belum diteliti secara menyeluruh. Dalam meta-analisis studi prospektif, konsumsi alkohol berat ( $\geq 3$  minuman/hari) dikaitkan dengan peningkatan risiko HCC sebesar 16%, tetapi tidak ada hubungan dengan tingkat konsumsi yang lebih rendah ( $< 3$  minuman/hari). Namun, sebuah proyek penyatuan di AS menemukan bahwa tingkat konsumsi yang lebih rendah ( $< 3$  minuman/hari) dikaitkan dengan penurunan risiko HCC secara signifikan, bahkan setelah tidak termasuk yang bukan peminum. Namun, hubungannya bervariasi menurut status diabetes, tidak ada hubungan dengan tingkat konsumsi yang lebih rendah di antara orang dengan

diabetes, sementara ada penurunan risiko sebesar 35% di antara orang tanpa diabetes.

Alkohol mungkin memiliki hubungan yang lebih kuat dengan risiko HCC pada wanita dibandingkan pria. Hal ini mungkin karena perbedaan aktivitas alkohol dehidrogenase, atau karena hubungan yang lebih kuat antara alkohol dan sirosis pada wanita (McGlynn *et al.*, 2021). Dalam meta-analisis yang memeriksa peminum berat (>4 minuman/hari), alkohol dikaitkan dengan peningkatan hampir empat kali lipat di antara wanita, tetapi hanya 59% peningkatan risiko di antara pria. Kecenderungan penggunaan alkohol dan penyakit hati alkoholik bervariasi antar negara. Di AS, beberapa laporan terbaru melaporkan peningkatan yang mencolok (Jasirwan *et al.*, 2020).

#### *Sindrom metabolik, diabetes, dan obesitas*

Sindrom metabolik merupakan sekumpulan kondisi yang ditandai oleh resistensi insulin, obesitas perut, dislipidemia aterogenik, dan hipertensi. Sebuah meta-analisis tahun 2014 memperkirakan bahwa sindrom metabolik dikaitkan dengan peningkatan risiko HCC sebesar 81%. Mengobati salah satu kondisi sindrom metabolik, dislipidemia, dengan statin, bagaimanapun, dapat mengurangi risiko sebesar 37-42% (McGlynn *et al.*, 2021).

Studi dalam populasi yang beragam telah melaporkan bahwa diabetes dikaitkan dengan peningkatan risiko HCC 2 hingga 3 kali lipat, dengan risiko relatif yang jauh lebih besar di antara pria daripada wanita. Durasi diabetes yang lebih lama juga dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko HCC, tetapi hubungan antara tingkat keparahan diabetes atau kontrol gula darah dan risiko HCC tidak jelas (McGlynn *et al.*, 2021). Pengobatan diabetes tipe 2 dengan metformin dilaporkan menurunkan risiko HCC, sedangkan pengobatan dengan insulin atau sulfonilurea dilaporkan meningkatkan risiko (Kulik & El-Serag, 2019).

Kelebihan adipositas pada orang dewasa meningkatkan risiko terjadinya kanker hati, tetapi beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa ada efek adipositas pada usia dini. Sebuah penelitian di Denmark melaporkan bahwa peningkatan satu unit skor-z indeks massa tubuh (BMI) pada usia 7 atau 13 tahun dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker hati sebesar 20-30% , sedangkan penelitian dari AS dan

Swedia menemukan bahwa obesitas pada masa dewasa awal dikaitkan dengan peningkatan risiko 2 hingga 3 kali lipat (McGlynn *et al.*, 2021). BMI mungkin tidak secara akurat menangkap elemen penting dari obesitas, sehingga penelitian terbaru telah memeriksa lingkaran pinggang dan pinggul sebagai ukuran kelebihan adipositas perut dan gluteofemoral. Studi kohort di Eropa dan AS telah melaporkan bahwa orang dengan lingkaran pinggang tinggi memiliki peningkatan risiko HCC 2 kali lipat, yang tetap tidak berubah setelah disesuaikan dengan BMI atau lingkaran pinggul. Selanjutnya, ukuran perut yang berlebihan pada salah satu penelitian dikaitkan dengan peningkatan risiko HCC, bahkan di antara individu yang memiliki BMI 18,5-≤25 kg/m<sup>2</sup> tetapi kelebihan ukuran gluteofemoral saja tidak memberikan peningkatan risiko (Zhang *et al.*, 2021).

#### *Virus Hepatitis B (HBV)*

HBV adalah virus DNA yang menginduksi penyakit radang necro kronis yang menyebabkan mutasi pada sel hati dan menyebabkan HCC (McGlynn *et al.*, 2021). Uji coba terkontrol secara acak telah menunjukkan bahwa pengobatan antivirus infeksi HBV dapat mencapai penurunan berkelanjutan dalam tingkat HBV-DNA dan meningkatkan fungsi hati dan histologi. Obat utama yang digunakan adalah *nucleotide analogs* (NAs). Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa pengobatan NA dapat mengurangi, tetapi tidak menghilangkan, risiko HCC jangka pendek dan menengah. Sebuah meta-analisis menemukan bahwa kejadian HCC secara signifikan lebih rendah di antara orang yang diobati dengan NA pertama yang diperkenalkan, terutama lamivudine.

Lebih sedikit penelitian yang mengevaluasi pengurangan risiko dengan Nas yang lebih baru (McGlynn *et al.*, 2021). Studi dari Taiwan dan Jepang, bagaimanapun, telah melaporkan risiko HCC yang secara signifikan lebih rendah dalam hubungannya dengan terapi entecavir. Sebuah penelitian di AS menyelidiki efek entecavir atau tenofovir melaporkan bahwa risiko HCC 5 tahun lebih rendah di antara orang dengan sirosis, tetapi risiko secara keseluruhan masih lebih tinggi daripada di antara orang tanpa sirosis. Di antara pasien yang menjalani terapi NA jangka panjang, usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, sirosis, jumlah trombosit yang

rendah, dan diabetes kemungkinan merupakan faktor pendamping HCC dan telah digabungkan dalam skor risiko yang divalidasi untuk prediksi HCC (Zhang *et al.*, 2021).

Penderita hepatitis B, semakin rendah nilai antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) dasar akan semakin rendah pula risiko HCC. HBsAg dapat digunakan untuk memprediksi risiko HCC pada pasien HBe-negatif dengan viral load rendah. Para peneliti menyelidiki 1.688 pasien dengan infeksi HBV kronis. Analisis univariat menunjukkan bahwa rasio risiko HCC pada pasien dengan lebih dari 100 IU/mL adalah 5,4 dibandingkan dengan yang lain. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa kadar HBsAg yang tinggi merupakan faktor risiko independen untuk HCC. Untuk nilai batas prediksi HBsAg, meta-analisis terbaru termasuk 12.541 pasien di antara 10 penelitian menunjukkan bahwa nilai OR dari tingkat HBsAg tinggi dan tingkat HCC rendah adalah 4,99 di bawah nilai batas 100 IU/mL, tetapi variannya tinggi. Di bawah ambang batas 1000 IU/mL, gabungan OR dari HBsAg tinggi dan kadar HCC rendah adalah 2,46, tetapi variansinya rendah. Oleh karena itu, kadar HBsAg lebih dari 100 IU/mL, terutama lebih dari 1000 IU/mL, dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker hati (Zhang *et al.*, 2021).

#### *Virus Hepatitis C (HCV)*

Infeksi HCV kronis merupakan faktor risiko yang pasti untuk HCC, meningkatkan risiko sebesar 10-20 kali lipat. HCV adalah virus RNA yang tidak berintegrasi ke dalam genom inang dan dengan demikian tidak mungkin menjadi inisiator utama tumorigenesis. Sebaliknya, karena sekitar 90% dari kasus HCC terkait HCV didahului oleh sirosis, HCV kemungkinan mendorong tumorigenesis melalui kerusakan berulang, regenerasi dan fibrosis. Kejadian tahunan HCC pada orang dengan sirosis terkait HCV berkisar antara 0,5-10% (Kulik & El-Serag, 2019; McGlynn *et al.*, 2021).

#### *Tembakau*

Rokok menjadi salah satu penyebab kejadian kanker hati. Dalam tinjauan terhadap 113 penelitian, laporan US Surgeon General tahun 2014, menemukan bahwa merokok saat ini dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker hati sebesar 70%, sedangkan mantan perokok

dikaitkan dengan peningkatan risiko sebesar 40%. Sebuah studi baru-baru ini, bagaimanapun, melaporkan bahwa bertahun-tahun sejak berhenti merokok berbanding terbalik dengan risiko HCC, dengan individu yang berhenti merokok >30 tahun yang lalu memiliki risiko HCC serupa dengan yang tidak pernah merokok (McGlynn *et al.*, 2021).

#### **Patofisiologi**

*Hepatocellular Carcinoma* (HCC) merupakan keganasan primer pada hati yang umumnya terjadi terutama pada pasien dengan penyakit hati kronis dan sirosis. Patofisiologi HCC adalah proses multikompleks yang melibatkan lingkungan, molekuler, dan perubahan genetik. Pasien HCC sebagian besar sebelumnya mengalami penyakit hati kronis. Keadaan tersebut terjadi karena peradangan berulang dan terjadi bersamaan dengan fibrogenesis yang dapat menyebabkan sirosis hati. Perkembangan sirosis yang dipicu oleh stres oksidatif dan peradangan kronis disebabkan oleh virus hepatitis. Infeksi virus hepatitis B (HBV) merupakan patogenesis utama onkogenesis pada HBV, penempatan genom virus pada *telomerase reverse transcriptase* (TERT) dapat menghasilkan mutasi gen.

Perubahan genetik yang terjadi yaitu mutasi pada *TP53* (mempengaruhi siklus sel), *beta-1 catenin* (CTNNB1), *axis inhibitor-1* (AXINI), protein 1A, dan *ARID2* (proliferasi kromatin). Untuk infeksi virus hepatitis C (HCV) terjadi peradangan kronis diikuti dengan fibrosis, nekrosis yang berkontribusi terhadap perkembangan HCC, pada infeksi HCV dalam kasus HCC protein struktural dan non struktural yang berperan sebagai perkembangan kanker yaitu (NS3, NS4, NS4B, NS5A, dan NS5B) (Asafo-Agyei and Samant, 2023). Kondisi lingkungan juga patut diperhatikan seperti paparan karsinogen yaitu polusi udara, aflatoxin, bahan kimia, alkohol dapat menyebabkan peningkatan perkembangan HCC menjadi lebih parah (Hernandez *et al.*, 2023).

#### **Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis dari kasus HCC bervariasi, biasanya pada tahap awal HCC tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik. Pada umumnya gejala serta tanda yang sering muncul yaitu nyeri perut dan hepatomegali. Gejala lain

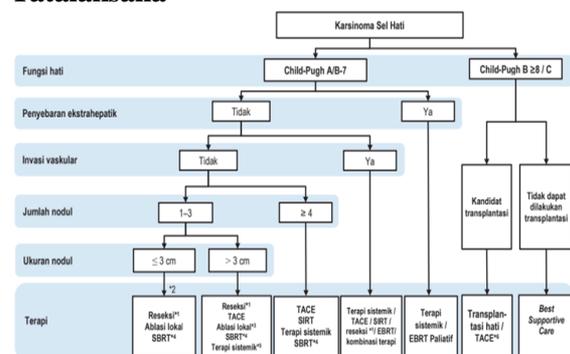
seperti mudah lelah, penurunan berat badan, dan rasa cepat kenyang juga gejala yang dapat terjadi pada HCC (Bittaye *et al.*, 2020).

Gejala gagal hati, penyakit kuning, diare, asites, demam, dan adanya massa pada bagian perut atas merupakan tanda klinis seseorang yang mengalami sirosis hati. Pasien yang mengalami paraneoplastic syndrome dengan HCC dapat menimbulkan hipoglikemia, hiperkalsemia, serta beberapa penyakit kulit seperti dermatomyositis, pityriasis rotunda (Asafo-Agyei and Samant, 2023). Beberapa pasien yang mengalami HCC, bahwa HCC dapat menimbulkan metastasis pada tulang (Harding *et al.*, 2018).

### Komplikasi

HCC itu sendiri merupakan komplikasi dari penyakit hati kronis. Oleh karena itu, komplikasi dari HCC akan berakibat fatal yang dapat menimbulkan kematian (Yang *et al.*, 2023).

### Tatalaksana



**Gambar 2.** Algoritma tatalaksana HCC (Hasan *et al.*, 2021)

Keterangan:

EBRT, *External Beam Radiation Therapy*; MWA, *Microwave Ablation*; RFA, *Radiofrequency Ablation*; SBRT, *Stereotactic Body Radiation Therapy*; SIRT, *Selective Internal Radiation Therapy*; TACE, *Transcatheter Arterial Chemoembolization*.

Terapi HCC terdiri dari terapi yang bersifat kuratif dan paliatif. Terapi yang bersifat kuratif meliputi reseksi, transplantasi hati, dan ablasi. Terapi yang bersifat paliatif meliputi *transarterial chemoembolization* (TACE), *stereotactic body radiation therapy* (SBRT), *external beam radiation therapy* (EBRT), *selective internal radiation therapy* (SIRT), dan terapi sistemik. Pemilihan modalitas terapi HCC

didasarkan atas derajat fungsi hati, status performans, dan beban tumor yang meliputi penyebaran ekstrahepatik, invasi vaskular, jumlah nodul, dan ukuran nodul. Syarat ECOG 0-1 harus terpenuhi untuk terapi *surgical* dan *locoregional*, serta syarat ECOG 0-2 harus terpenuhi untuk terapi sistemik (Hasan *et al.*, 2021).

### Child-Pugh B dan C (Skor 8-15)

*Best supportive care* diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi hati yang berat (Child-Pugh C atau B dengan skor  $\geq 8$ ) dan memiliki tumor dengan karakteristik yang tidak masuk dalam kriteria transplantasi hati. Hal tersebut dilakukan karena mortalitas jangka pendek pada kelompok ini tinggi. Transplantasi hati dilakukan pada pasien dengan gangguan fungsi hati yang berat (Child-Pugh C atau B dengan skor  $\geq 8$ ) dan memiliki tumor kecil berukuran kecil yang masuk dalam kriteria transplantasi hati. Apabila dibutuhkan untuk melakukan transplantasi hati, tetapi pasien harus menunggu cukup lama, maka *bridging therapy* dapat dipertimbangkan (Hasan *et al.*, 2021).

### Child-Pugh A dan B (Skor 5-7)

Pasien yang memiliki fungsi hati yang cukup baik (Child-Pugh A atau B dengan skor 7) perlu dilihat pertanda penyebaran ekstrahepatik. Apabila ada penyebaran ekstrahepatik, maka terapi pilihan yang dianjurkan adalah terapi sistemik. Terapi sistemik lini pertama meliputi sorafenib, lenvatinib, atau kombinasi atezolizumab dan bevacizumab. Apabila terjadi progresifitas penyakit terapi sistemik lini pertama, maka diberikan terapi lini kedua, yaitu regorafenib, cabozantinib, atau ramucirumab. Ramucirumab hanya diberikan pada kelompok dengan kadar AFP  $> 400$  ng/mL. Radioterapi paliatif diberikan sebagai kombinasi bila terdapat indikasi seperti bulky disease menimbulkan efek nyeri dan metastasis tulang (Hasan *et al.*, 2021).

Tatalaksana selanjutnya perlu mempertimbangkan invasi vaskular. Invasi vaskular merupakan prediktor terkuat untuk prognosis yang buruk. Apabila ditemukan invasi vascular, maka dapat diberikan terapi sistemik. Pasien juga dapat dilakukan SBRT apabila volume hati normal masih mencukupi ( $>700$  cc) dengan fungsi hati yang masih bagus (skor Child-Pugh  $\leq 7$ ). Pemberian radiasi eksternal seperti

EBRT (*external beam radiotherapy*) dan IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) juga dapat dipertimbangkan untuk trombus vena porta. Pilihan terapi lain adalah *transarterial radioembolization* (TARE) atau disebut juga *selective intra-arterial radiation therapy* (SIRT). Apabila invasi vaskular tidak mengenai cabang vena porta utama dan tumor masih resektabel, reseksi dipertimbangkan (Hasan *et al.*, 2021).

Apabila tidak didapatkan invasi vaskular dan fungsi hati masih baik (Child-Pugh A atau B skor  $\leq 7$ ), langkah selanjutnya adalah menilai jumlah nodul. Nodul yang berjumlah  $\geq 4$  dapat dilakukan terapi lini pertama dengan *transarterial chemoembolization* (TACE) atau kombinasi TACE – SBRT, sedangkan terapi alternatifnya adalah hanya SBRT atau SIRT atau terapi sistemik. Terapi sistemik dapat menjadi alternatif pada kelompok pasien yang memiliki kontraindikasi absolut atau relatif terhadap TACE dan/atau SBRT atau pasien yang refrakter terhadap TACE atau tidak cocok untuk TACE (Hasan *et al.*, 2021).

Apabila nodul berjumlah  $\leq 3$  buah dan berukuran  $\leq 3$  cm, pilihan terapinya adalah reseksi atau ablasi lokal atau transplantasi hati. Reseksi diutamakan pada pasien non-sirotik atau pasien sirosis hati Child-Pugh A dengan cadangan fungsi hati yang masih memungkinkan untuk dilakukan reseksi. Adapun ablasi lokal dapat berupa ablasi *radiofrequency ablation* (RFA) atau *percutaneous ethanol injection* (PEI) atau *microwave ablation* (MWA) dan diutamakan pada pasien dengan sirosis hati. Pasien yang tidak memungkinkan untuk dilakukan reseksi, RFA, maupun injeksi etanol karena beberapa sebab, seperti lokasi tumor, terapi alternatifnya adalah SBRT. Pada kelompok nodul berjumlah  $\leq 3$  buah dan berukuran  $>3$  cm, apabila pasien memiliki nodul berukuran besar, tunggal, fungsi hati Child-Pugh

A, pilihan terapi lini pertama adalah reseksi. Apabila reseksi tidak dapat dilakukan, kombinasi TACE dengan ablasi dapat dilakukan untuk memperoleh kontrol lokal tumor dan kesintasan yang lebih baik dibandingkan dengan hanya RFA. SBRT juga dapat menjadi terapi alternatif pada tumor berukuran  $>3$ cm, khususnya tumor yang terletak subfrenik dan tumor yang mengalami progresifitas setelah TACE. Untuk pasien dengan nodul  $>3$  buah, fungsi hati yang baik, dan tanpa penyebaran ekstrahepatik, TACE dengan atau tanpa kombinasi dengan SBRT menjadi pilihan pertama (Hasan *et al.*, 2021).

### Stadium Hepatocellular Carcinoma

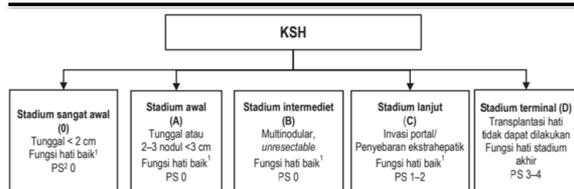
Penilaian stadium HCC menggunakan sistem *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) yang mengakomodasi ekstensi tumor dan derajat fungsi hati. Sistem BCLC ini direkomendasikan untuk memprediksi prognosis pada pasien HCC. Komponen yang dinilai dalam sistem ini adalah ekstensi tumor, gejala konstitusional atau *performance* status berdasarkan klasifikasi *The Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), dan derajat fungsi hati berdasarkan kriteria Child-Pugh (Hasan *et al.*, 2021).

**Tabel 1.** Skala *performance status* (PS) berdasarkan klasifikasi ECOG (Hasan *et al.*, 2021)

No.	Deskripsi
0	Aktivitas normal
1	Terdapat gejala, namun hampir sepenuhnya mandiri dalam melakukan aktivitas sehari-hari
2	$<50\%$ waktu dalam satu hari dihabiskan di tempat tidur
3	Perlu berada di tempat tidur selama $\geq 50\%$ waktu dalam satu hari
4	Tidak ada beranjak dari tempat tidur
5	Meninggal

**Tabel 2.** Sistem Klasifikasi Child-Pugh (Hasan *et al.*, 2021)

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



**Gambar 2.** Sistem stadium BCLC (Hasan *et al.*, 2021)

## Prognosis

Terapi HCC terdiri dari terapi yang bersifat kuratif dan paliatif. Terapi yang bersifat kuratif meliputi reseksi, transplantasi hati, dan ablasi. Terapi yang bersifat paliatif meliputi *transarterial chemoembolization* (TACE), *stereotactic body radiation therapy* (SBRT), *external beam radiation therapy* (EBRT), *selective internal radiation therapy* (SIRT), dan terapi sistemik. Pemilihan modalitas terapi HCC didasarkan atas derajat fungsi hati, status performans, dan beban tumor yang meliputi penyebaran ekstrahepatik, invasi vaskular, jumlah nodul, dan ukuran nodul. Syarat ECOG 0-1 harus terpenuhi untuk terapi *surgical* dan *locoregional*, serta syarat ECOG 0-2 harus terpenuhi untuk terapi sistemik (Hasan *et al.*, 2021).

Pasien yang mengalami *Hepatocellular carcinoma* pada umumnya terdiagnosis pada stadium lanjut sehingga memiliki prognosis yang buruk, sehingga terapi yang bersifat kuratif tidak dapat lagi dilakukan seperti reseksi atau transplantasi hati (Hasan *et al.*, 2020). Prognosis HCC tergantung dari stadium yang diderita. Apabila pasien di diagnosis dini maka tingkat kelangsungan hidup lebih dari 70% dalam 5 tahun namun apabila telah mencapai stadium lanjut maka keberlangsungan hidup kurang dari 20% dalam 5 tahun (Bray *et al.*, 2018). Pada pasien yang mengalami ukuran tumor lebih dari 3 cm, lalu terjadi metastasis ke organ lain, melibatkan lebih dari 2 kelenjar getah bening serta terjadinya infeksi virus stimulan dengan kedua jenis virus hepatitis yaitu hepatitis B, dan hepatitis C merupakan faktor risiko yang menjadikan tingkat kelangsungan hidup pada pasien HCC lebih rendah (Arash *et al.*, 2019).

## Pencegahan

### Melakukan Vaksinasi Hepatitis B & C

Virus hepatitis merupakan salah satu penyebab terjadinya HCC. Kematian akibat kanker hati yang disebabkan oleh hepatitis B yaitu sekitar 56%, sedangkan pada Hepatitis C

yaitu sekitar 20%. Hasil dari studi di Taiwan menyatakan bahwa vaksinasi neonatal dapat menurunkan kejadian HCC sebesar 80% serta penurunan kematian terkait HCC sebesar 90%. Cakupan global pada 3 dosis vaksin Hepatitis B yaitu sebesar 83% Canbay, 2021).

### Mengurangi Paparan Aflatoksin B

Aflatoksin merupakan salah satu hepatokarsinogen paling kuat yang dikenal. Racun ini dihasilkan oleh jamur seperti *Aspergillus flavus* dan *Aspergillus parasiticus* yang biasanya ditemukan di lingkungan yang hangat dan lembab, serta pada jagung, kacang-kacangan, dan tanaman pertanian lainnya. Melakukan pengeringan terhadap tanaman sebelum disimpan dapat dilakukan untuk mengurangi paparan *aflatoksin* (Canbay, 2021).

### Menghindari Konsumsi Alkohol dan Merokok

Paparan alkohol atau tembakau telah dilaporkan dalam peningkatan risiko HCC. Meskipun sirosis terkait alkohol lebih jarang dikaitkan dengan perkembangan HCC daripada hepatitis terkait virus, namun menghindari konsumsi alkohol sangat dianjurkan. Konsumsi alkohol berat telah ditetapkan berhubungan dengan peningkatan risiko HCC. Dalam satu studi, risiko kumulatif untuk persentase terjadinya HCC yaitu 1,2% terhadap pasien non-obesitas dan 1,3% untuk pasien obesitas yang tidak mengonsumsi alkohol, sedangkan pada pasien non-obesitas persentase terjadinya HCC yaitu sebesar 2,7% dan 8,7% untuk pasien obesitas yang diketahui mengonsumsi alkohol. Pada pasien yang merokok juga menunjukkan peningkatan risiko HCC (HR: 1,86; 95% CI: 1,57-2,20). Namun, setelah berhenti selama >30 tahun pasien yang telah berhenti hampir menyamakan risikonya dengan mereka yang tidak pernah merokok (HR: 1,09, 95% CI: 0,74-1,61). Berhenti merokok sangat berkontribusi pada pencegahan HCC. Sehingga sangat disarankan untuk tidak mengonsumsi alkohol serta merokok. (Canbay, 2021).

### Rutin berolahraga

Data tentang efek anti-HCC dari olahraga telah terakumulasi secara perlahan dari penelitian pada hewan. Aguiar *dkk.* menilai efek pelatihan pada karsinogenesis hati. Tikus Wistar jantan

diserahkan ke protokol karsinogenesis hati yang diinduksi DEN dan dibagi menjadi beberapa kelompok sesuai dengan diet tinggi atau rendah lemak dan pelatihan berenang (5 hari seminggu selama delapan minggu). Ada peningkatan yang nyata dalam parameter biokimia tikus terlatih pada kelompok diet rendah lemak (*low fat diet* (LFD)) dan diet tinggi lemak (*high fat diet* (HFD)). Namun, sementara ada penurunan yang nyata dalam perkembangan lesi pra-neoplastik pada kelompok LFD, tidak ada efek yang terlihat pada kelompok HFD. Para peneliti menyimpulkan bahwa olahraga melemahkan karsinogenesis hati bersamaan dengan manipulasi diet (Zelber-Sagi *et al.*, 2022).

### **Menjaga berat badan tetap sehat dan ideal**

Obesitas menjadi salah satu faktor risiko independen terhadap kejadian dan kematian akibat kanker hati. Sebuah meta-analisis termasuk 37 studi prospektif menunjukkan hubungan positif antara kelebihan berat badan dan obesitas serta risiko kejadian kanker hati dan kematian akibat kanker hati. Diabetes dan obesitas diketahui merupakan faktor risiko HCC. Beberapa meta-analisis telah menunjukkan bahwa diabetes secara signifikan berkaitan dengan HCC (risiko relatif: 1,87-2,32). Secara umum, karakteristik diet yang sama dan kebiasaan gaya hidup lainnya (meminimalkan obesitas, merokok, minum alkohol, dan meningkatkan aktivitas fisik) yang bermanfaat dalam pengobatan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) juga berpotensi mencegah HCC, meskipun studi terkait HCC tidak spesifik untuk pasien NAFLD. Hubungan gaya hidup, secara keseluruhan, dengan risiko HCC telah diuji dalam studi prospektif besar dengan menerapkan skor komposit faktor gaya hidup sehat yang terdiri dari indeks massa tubuh (BMI), konsumsi alkohol, merokok, diet Mediterania, dan durasi tidur (Zelber-Sagi *et al.*, 2022).

### **Pemantauan Hepatocellular Carcinoma**

Pemantauan HCC merupakan strategi pencegahan sekunder yang dapat dilakukan untuk pasien yang berisiko tinggi terkena HCC. Pedoman profesional merekomendasikan bahwa program pengawasan harus dilaksanakan untuk semua pasien sirosis dan terinfeksi HBV dengan risiko tinggi. Umumnya, strategi skrining yang dapat dilakukan yaitu mencakup pemeriksaan

ultrasonografi setengah tahunan, dengan atau tanpa pengukuran *alfa-fetoprotein* (AFP). Pada pasien yang terinfeksi HBV memiliki rekomendasi pedoman yang berbeda. *The American Association for the Study of the Liver Diseases* (AASLD) dan APASL merekomendasikan pengawasan untuk pria Asia berusia >40 tahun, wanita Asia berusia >50 tahun, dan pasien dengan riwayat keluarga positif HCC (Canbay, 2021).

### **Kesimpulan**

*Hepatocellular Carcinoma* merupakan jenis kanker hati primer yang termasuk kedalam penyakit mematikan serta menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat kanker. Hal ini terjadi karena umumnya pada tahap awal *hepatocellular carcinoma* bersifat asimtomatik dan gejala baru akan muncul saat sudah mencapai stadium lanjut. Sehingga biasanya pada stadium tersebut penyakit baru akan terdiagnosis. Namun penyakit ini dapat dicegah dengan vaksinasi dan penerapan pola hidup sehat.

### **Ucapan Terima Kasih**

Terima kasih peneliti ucapkan kepada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram yang telah membantu peneliti dalam menyelesaikan artikel ini.

### **Referensi**

- Bittaye, S. O., Njie, R., Tekanyi, M., Kambi, A., Tamba, S., Fatty, G., ... & Sisawo, M. M. (2020). Clinical manifestation, staging and prognosis of hepatocellular carcinoma in Gambian patients. *Cancer Research*, 80(16\_Supplement), 2346-2346.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Harding, J. J., Abu-Zeinah, G., Chou, J. F.,

- Owen, D. H., Ly, M., Lowery, M. A., ... & Abou-Alfa, G. K. (2018). Frequency, morbidity, and mortality of bone metastases in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(1), 50-58.  
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.7024>.
- Hasan, I., Loho, I. M., & Setiawan, P. B. (2021). Konsensus terapi sistemik karsinoma sel hati di Indonesia. *Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia*.
- Hasan, I., Loho, I. M., Lesmana, C. R., & Gani, R. A. (2020). Fungsi hati dan jenis terapi merupakan prediktor kesintasan pasien karsinoma sel hati. *Liver*, 9, 30-2020.  
<https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i3.460>
- Hernandez, B. Y., Zhu, X., Nagata, M., Loo, L., Chan, O., & Wong, L. L. (2023). Cyanotoxin exposure and hepatocellular carcinoma. *Toxicology*, 487, 153470.  
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2023.153470>.
- Jasirwan, C. O. M., Hasan, I., Sulaiman, A. S., Lesmana, C. R. A., Kurniawan, J., Kalista, K. F., ... & Gani, R. A. (2020). Risk factors of mortality in the patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study in Indonesia. *Current problems in cancer*, 44(1), 100480.  
<https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2019.05.003>
- Kaya, E., Mazzolini, G. D., Yilmaz, Y., & Canbay, A. (2022, January). Prevention of hepatocellular carcinoma and monitoring of high-risk patients. In *Hepatology Forum* (Vol. 3, No. 1, p. 33). Turkish Association for the Study of the Liver.  
<https://doi.org/10.14744/hf.2021.2021.0033>.
- Kılıcı, B. M., İnce, V., Carr, B. I., Usta, S., Bağ, H. G., Şamdancı, E., ... & Yılmaz, S. (2023). Parameters Predicting Microvascular Invasion and Poor Differentiation in Hepatocellular Carcinoma Patients with Normal Alpha-fetoprotein Level Before Liver Transplantation. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 34(7), 753.  
<https://doi.org/10.5152/tjg.2023.22538>
- Kulik, L., & El-Serag, H. B. (2019). Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 156(2), 477-491.  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & El-Serag, H. B. (2021). Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 73, 4-13.  
<https://doi.org/10.1002/hep.31288>
- Saputri, K. A., & Yudhono, D. T. (2022). Manajemen Jalan Nafas Pasien Heptocellular Carsinoma Dengan Masalah Pola Nafas Tidak Efektif. *JKM: Jurnal Keperawatan Merdeka*, 2(2), 126-131.  
<https://doi.org/10.36086/jkm.v2i2.1226>
- Sarveazad, A., Agah, S., Babahajian, A., Amini, N., & Bahardoust, M. (2019). Predictors of 5 year survival rate in hepatocellular carcinoma patients. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24(1), 86.  
<https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS>.
- Singh, A. K., Kumar, R., & Pandey, A. K. (2018). Hepatocellular carcinoma: causes, mechanism of progression and biomarkers. *Current chemical genomics and translational medicine*, 12, 9.  
<https://doi.org/10.2174/2213988501812010009>
- Yang, Z., Leng, K., & Shi, G. (2023). Causes of death among patients with hepatocellular carcinoma in United States from 2000 to 2018. *Cancer Medicine*, 12(12), 13076-13085.  
<https://doi.org/10.1002/cam4.5986>
- Zelber-Sagi, S., Noureddin, M., & Shibolet, O. (2021). Lifestyle and hepatocellular carcinoma what is the evidence and prevention recommendations. *Cancers*, 14(1), 103.  
<https://doi.org/10.3390/cancers14010103>.
- Zhang, X., Guan, L., Tian, H., Zeng, Z., Chen, J., Huang, D., ... & Li, Y. (2021). Risk factors and prevention of viral hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Frontiers in oncology*, 11, 686962.  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.686962>