

HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Dairion Gatot, Soegiarto Gani, Savita Handayani

Divisi Hemato Onkologi Medik
Departemen Penyakit Dalam

Definisi

- Karsinoma Hati Primer (Primary Hepatocellular Carcinoma) adalah tumor primer hati yang biasanya berkembang pada penyakit hati kronis terutama hepatitis viral

Insidensi

- Liver cancer → penyebab kematian karena kanker urutan ke-4 di dunia dan urutan ke-3 pada pria.
- Insidensi berbeda secara geografis.
- Indonesia termasuk negara dengan insidensi intermediate untuk Hepatitis B

Faktor Resiko

- Viral hepatitis B dan C.
- Toksin: aflatoksin dan toksin yang terkandung pada air minum.
- Hepatitis kronis dan sirosis hati karena sebab apapun.
- Iron overload pada hereditary hemochromatosis.

Hepatitis B dan HCC

- Taiwan: HBsAg (+) resiko utk menjadi HCC 223 x dibanding HBsAg (-).
- Canada & Austria: Resiko utk populasi Asia > nonAsia.
- HBeAg (+) menambah resiko utk HCC (RR 60,2 dgn 95% CI 35.5-102.1), dibandingkan hanya HBsAg (+) saja (RR 9.6 dgn 95% CI 6.0-15.2).
- Beban HBV DNA sebanding dgn resiko HCC.
- Koinfeksi dgn HCV meningkatkan resiko HCC

Hepatitis C dan HCC

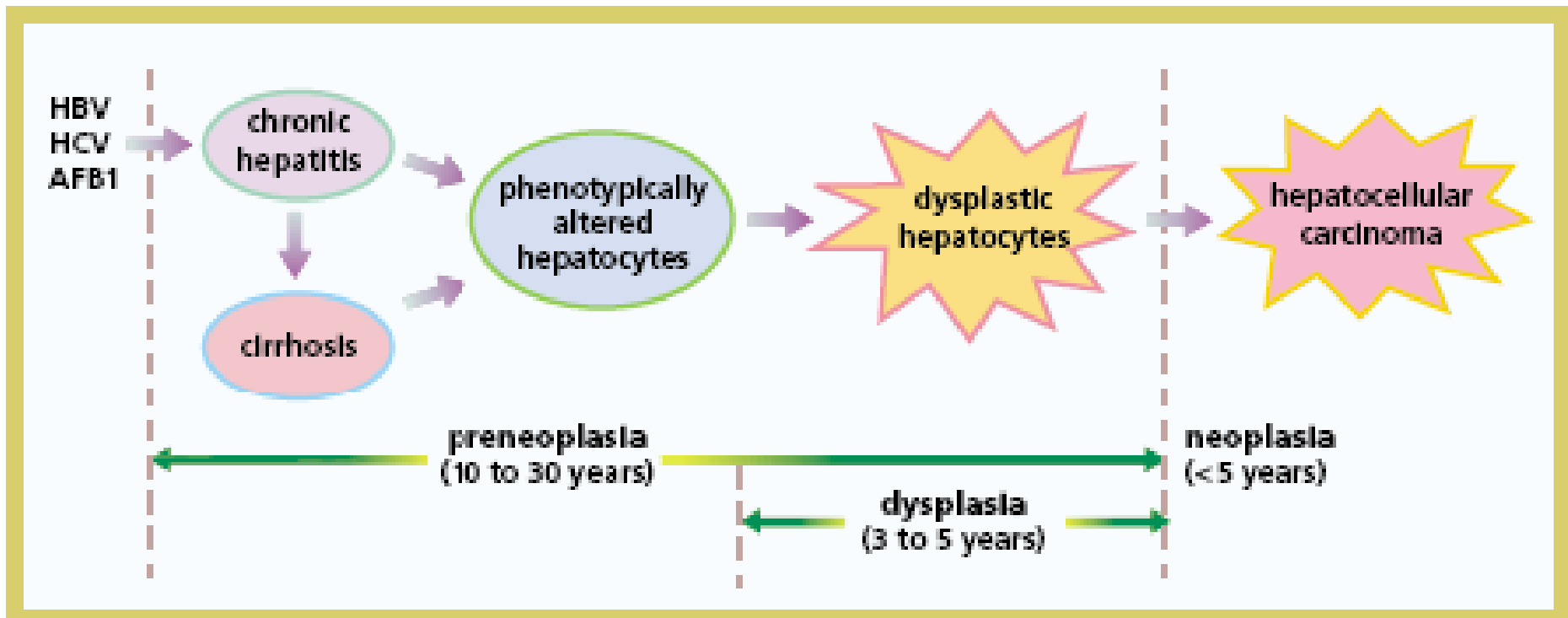
- Mekanisme karsinogenesis HCV belum jelas, disangkakan HCV → turnover sel yang cepat dan kondisi radang kronis.
- USA: sepertiga kasus HCC berhubungan dengan HCV.
- HCC hampir selalu terjadi pada sirosis hati atau infeksi HCV kronis dengan derajat fibrosis yg tinggi, sedangkan HCC pada HBC bisa terjadi pada semua kondisi.

Aflatoksin

- Suatu mycotoxin yang sering mengkontaminasi jagung, kedelai dan kacang tanah. Asupan aflatoxin yang tinggi dari makanan berhubungan dengan timbulnya HCC. Tempe?
- Aflatoksin → mutasi pada codon 249 tumor supressor gen p53.
- Potensiasi karsinogenik dgn infeksi HBV.

Air minum yang tercemar

- China: air minum dari kolam yang tercemar dengan blue-green algal toxin Microcystin.



Patogenesis

- Hepatocarcinogenesis bisa memakan waktu 30 tahun setelah infeksi HBV / HCV.
- Sitokin dari sel-sel inflamasi, proses regenerasi sel dan transaktivasi virus hepatitis → peningkatan ekspresi Transforming Growth Factor α (TGF α) dan Insulin Growth Factor-2 (IGF-2) melalui mekanisme epigenetik → meningkatkan proliferasi hepatocyte.

Patogenesis

- Gangguan methylation (hypo- atau hypermethylation juga terjadi pada CpG

Aberrant methylation (hypo- or hypermethylation) also alters CpG groups of other genes and chromosomal segments, beginning in livers that are the sites of chronic hepatitis and cirrhosis^{3,30-41} (Fig. 3). Expression of DNA methyltransferases (DNMTs), which catalyze the methylation and demethylation of CpG groups, is increased in a fraction of livers affected with chronic hepatitis and cirrhosis^{3,40,41}. Both DNMT1 and DNMT3a are strongly upregulated in HCCs^{40,41}. S-adenosylmethionine synthase and glycine N-methyltransferase³, which augment the hepatocellular pool of methyl groups available for methylation reactions, also are upregulated in many HCCs.

Gejala Klinis

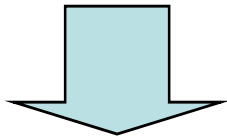
- Gejala = gejala sirosis hati.
- Curigai pada yang semula sirosis hati kompensata → asites, hepatik ensefalopati, jaundice, perdarahan varises.
- Massa tumor → icterus, nyeri.
- Tumor ruptur → perdarahan intraperitoneal: distensi dan nyeri abdomen, pucat.
- Gejala metastase: paru → dyspnoe, tulang → nyeri tulang.
- Paraneoplastic syndrome.

Paraneoplastic syndrome pada HCC

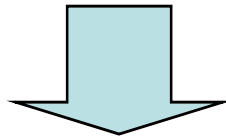
- **Hipoglikemia:** karena tingkat metabolisme yang tinggi dan peningkatan IGF-2.
- **Erythrocytosis:** 23% penderita HCC → EPO ↗
- **Hipercalcemia:** metastase tulang atau sekresi PTHrp.
- **Diare:** karena sekresi vasoactive intestinal polypeptide, gastrin, dan peptida dengan prostaglandin-like immunoreactivity

Diagnosis

- USG
 - CTscan
 - MRI
 - AFP
- Des-gamma-carboxy prothrombin (prothrombin produced by vitamin K absence or antagonism II [PIVKA II])
- Biopsi perkutan hanya dilakukan bila diagnosanya tidak jelas



Kalau lesinya hypervascular, dengan peningkatan intensitas sinyal T2 pada MRI, adanya invasi vena, or is disertai dengan peningkatan AFP



Diagnosa HCC

TNM staging

Primary tumor (T)

- TX Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- T1 Solitary tumor without vascular invasion
- T2 Solitary tumor with vascular invasion, or multiple tumors none more than 5 cm
- T3 Multiple tumors more than 5 cm or tumor involving a major branch of the portal or hepatic vein(s)
- T4 Tumors with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of the visceral peritoneum

Regional lymph nodes (N)

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Regional lymph node metastasis

Distant metastasis (M)

- MX Distant metastasis cannot be assessed
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

Fibrosis score (F)*

- F0 Fibrosis score 0-4 (none to moderate fibrosis)
- F1 Fibrosis score 5-6 (severe fibrosis or cirrhosis)

Stage grouping

- Stage I T1 N0 M0
- Stage II T2 N0 M0
- Stage IIIA T3 N0 M0
- Stage IIIB T4 N0 M0
- Stage IIIC Any T N1 M0
- Stage IV Any T Any N M1

Penatalaksanaan

- Median survival 6-20 bulan.
- Reseksi bedah, namun mayoritas tak bisa dilakukan.
- Pilihan terapi:
 - Liver transplantation
 - Radiofrequency ablation (RFA)
 - Percutaneous ethanol or acetic acid ablation
 - Transarterial chemoembolization (TACE)
 - Cryoablation
 - Radiation therapy
 - Systemic chemotherapy

Partial hepatectomy

- Berpotensi kuratif.
- Reseksi ideal: solitary HCC tanpa bukti radiologis adanya invasi vaskularisasi liver, tidak ada hipertensi dan dengan cadangan fungsi hati yang baik.
- Long-term relapse-free survival 40%, dan five-year survival 90%.

Radio Frequency Ablation

- RFA = aplikasi lokal energi thermal dari gelombang radiofrequency melalui elektroda → peningkatan suhu lokal lesi > 60°C → nekrosis.
- Sebaiknya dengan single tumor diameter <4 cm dan dengan Child-Pugh A atau B.

Trans Arterial Chemo Embolization (TACE)

- Mayoritas suplai pembuluh darah HCC berasal dari arteri hepatis.
- Penyuntikan ke arteri hepatis suatu bahan kemoterapi dengan atau tanpa lipiodol atau bahan procoagulant. Lipiodol suatu zat kontras yang meningkatkan retensi obat kemoterapi intratumoral.
- Kontraindikasi: trombosis vena porta, ensefalopati, obstruksi saluran empedu.

Radioterapi

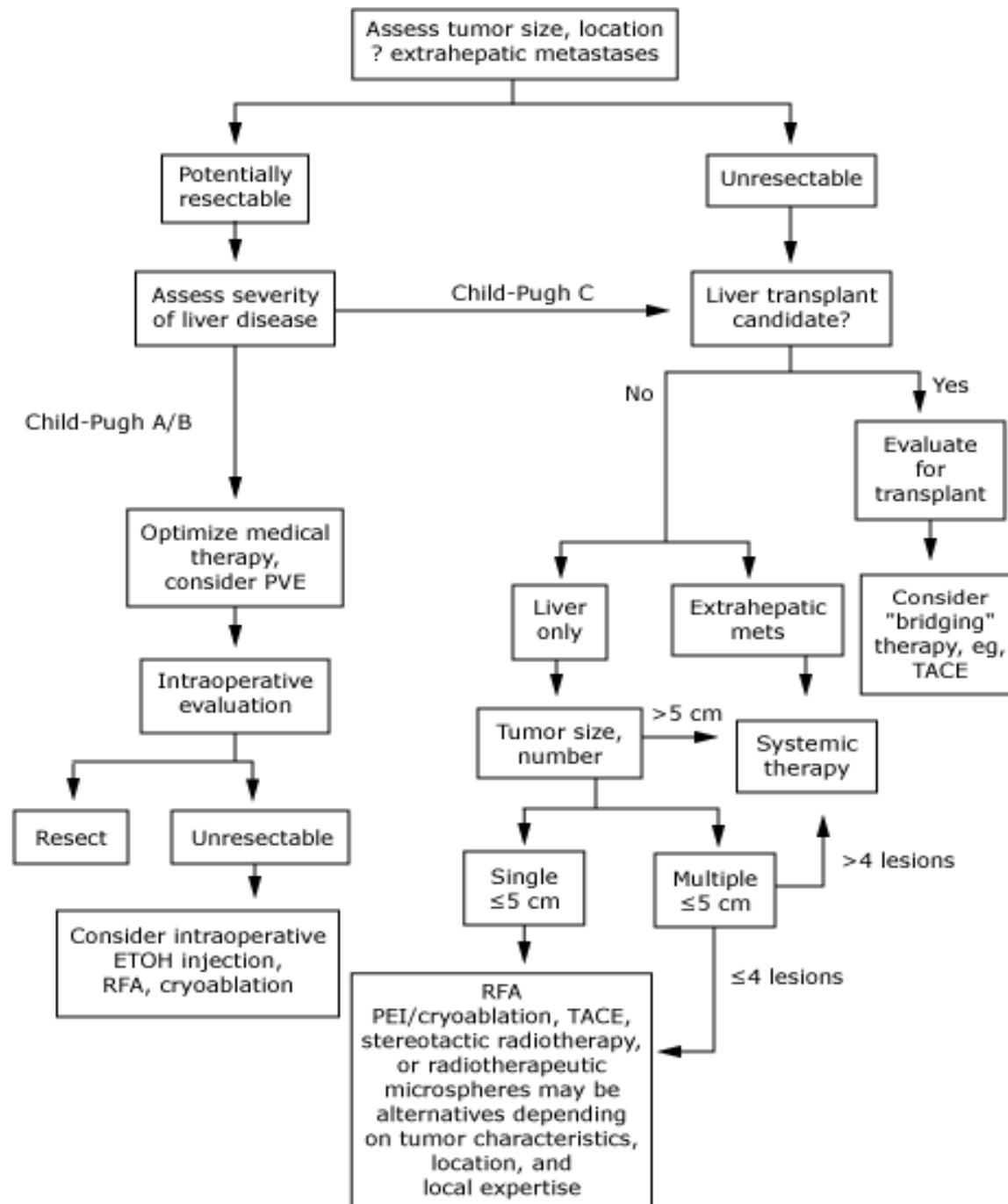
- HCC merupakan tumor yang radiosensitive tapi liver merupakan organ yang sangat radiosensitive, yang hanya sanggup menerima rata-rata 20 Gy → stereotactic body radiation therapy (terarah) atau selective internal RT dengan iodine-131 [^{131}I]-labeled lipiodol atau yttrium-90 [^{90}Y]-tagged glass microspheres)

Kemoterapi

- HCC dianggap suatu tumor yang relatif chemorefrakter. Karena tingginya ekspresi *drug resistance gene* seperti p-glycoprotein, glutathione-S-transferase, heat shock proteins dan mutasi p53.

Targeted Therapy

- Sorafenib = multitargeted tyrosine kinase inhibitor.
- SHARP trial → sorafenib monotherapy sebagai standar monoterapi untuk advanced HCC.



Terima Kasih