

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker hati primer merupakan penyumbang utama terhadap morbiditas dan mortalitas akibat kanker secara global. Kanker ini menempati urutan keenam kanker paling umum di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama ketiga kematian akibat kanker. Jenis histopatologi kanker hati primer yang paling umum adalah karsinoma hepatoselular (KHS). Angka kejadian KHS secara global terus meningkat, terutama di wilayah Asia dan Afrika.¹ Menurut data Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) tahun 2018, diperkirakan terdapat 826.000 kasus kanker hati di seluruh dunia pada tahun tersebut, di mana 661.000 kasus atau 80% di antaranya diklasifikasikan sebagai KHS. Tingkat kejadian KHS bervariasi secara signifikan di berbagai wilayah. Insidensi KHS mencapai angka tertinggi yaitu 14,8 kasus per 100.000 orang per tahun di Asia Timur. Sementara itu, di Afrika Utara angka insidensinya adalah 13,2 kasus per 100.000 orang per tahun. Insidensi KHS di Asia Tenggara tercatat sebesar 9 kasus per 100.000 orang per tahun, menunjukkan perbedaan yang mencolok dalam prevalensi kanker hati di berbagai belahan dunia.² Angka kejadian di Indonesia diperkirakan sebanyak 21.392 kasus baru untuk kanker hati pada tahun 2020 dan diperkirakan akan meningkat sebanyak 39.273 kasus baru pada tahun 2040.³

Faktor resiko KHS meliputi usia tua, jenis kelamin dan faktor lain yang berkaitan dengan etnis. Dalam hal distribusi gender, KHS sebagian besar lebih sering terjadi pada laki-laki, dengan rasio laki-laki dan perempuan berkisar antara 1,6 hingga 5,0 yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan yang mungkin dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti konsumsi alkohol dan merokok.⁴ Insiden KHS telah meningkat di banyak negara selama beberapa dekade terakhir, sebagian besar disebabkan oleh meningkatnya angka sindrom metabolik dan penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD) di samping infeksi virus kronis.^{5,6} Wilayah dengan prevalensi virus hepatitis B (HBV) dan virus hepatitis C (HCV) yang tinggi terus melaporkan peningkatan kasus KHS, meskipun vaksinasi dan

pengobatan antivirus diharapkan dapat mengurangi tingkat ini dari waktu ke waktu.⁶ berhubungan dengan peningkatan AFP dan ukuran tumor yang lebih besar. Penelitian ini juga menemukan subtipe tersebut meningkatkan angka kekambuhan sebesar 45,5% dan *overall survival* yang rendah.¹⁰ Patologi KHS yang berbeda berdasarkan kondisi hati yang mendasarinya mencakup berbagai fitur histologis yang sangat penting untuk diagnosis dan prognosis. Identifikasi karakteristik tumor yang akurat, seperti subtipe, tingkat diferensiasi dan invasi vaskular, sangat penting untuk menentukan prognosis.^{7,8}

Karsinoma hepatoselular biasanya muncul dalam bentuk massa tunggal atau beberapa nodul dengan ukuran yang bervariasi. Temuan ini bersama dengan invasi vaskular dapat mempengaruhi stadium pasien.⁹ Prognosis KHS sangat berkaitan dengan stadium tumor. Prognosis KHS juga bergantung pada beberapa parameter klinikopatologi lain seperti LVI, status jaringan hati non tumor, dan kadar serum AFP.¹⁰ Yamashita *et al* tahun 2012 menunjukkan 28,9% dari KHS yang berukuran kecil kecil memiliki invasi dalam pembuluh limfovaskular dengan tingkat kekambuhan 1 tahun sebesar 7,5% dan 23,3% untuk pasien tanpa dan dengan LVI.¹² Tinjauan sistematis dari 20 studi observasi yang meneliti peran prognostik LVI pada pasien yang telah menjalani transplantasi hati atau reseksi, menyoroti dampak buruk LVI pada kelangsungan hidup bebas penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan.¹³ Integrasi antara data klinis pasien, morfologi tumor dan status hati non tumor dapat digunakan dalam algoritma untuk tatalaksana dan pemantauan pasien. Penelitian oleh Kumar *et al* tahun 2007 mendapatkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara multinodular tumor pada KHS dengan latar belakang hati sirotik dibandingkan non sirotik ($p= 0,02$).⁴

Perjalanan KHS bersifat agresif, berat dan memiliki prognosis yang buruk seiring dengan progresifitas penyakit. Angka mortalitas yang tinggi dapat disebabkan oleh banyak faktor salah satunya karena kegagalan terapi.¹⁴ Terdapat beberapa pilihan terapi pada KHS baik secara pembedahan maupun non bedah. Pemilihan terapi pada KHS dipengaruhi oleh stadium tumor yang berkaitan dengan ukuran dan jumlah nodul tumor. Terapi pembedahan yang dapat dilakukan

diantaranya reseksi yang dapat dilakukan pada nodul tunggal, sedangkan pada nodul besar atau multipel dilakukan biopsi untuk diagnostik. Selain itu dapat dilakukan transplantasi hepar jika memenuhi kriteria transplantasi. Salah satu pilihan terapi non bedah yaitu kemoterapi. Kemoterapi konvensional menargetkan sel yang membelah dengan cepat, sehingga tidak mengeliminasi sel-sel yang membelah dengan lambat seperti *cancer stem cells* (CSC). Upaya yang sedang berlangsung dalam menyelidiki strategi pengobatan baru untuk KHS termasuk memahami keterlibatan CSC.^{15,16}

Cancer stem cells adalah sekelompok sel tumor dengan karakteristik *stem cells*. *Cancer stem cells* pada KHS juga memiliki karakteristik biologis utama *stem cells*, termasuk potensi *self-renewal* dan diferensiasi *multi-directional*. *Cancer stem cells* dapat berperan dalam aktivasi abnormal dari jalur pensinyalan proliferasi, pembentukan neoplasma, metastasis, rekurensi, dan resistensi terapeutik.^{17,18} Peran CSC dalam KHS tidak dapat dipisahkan dari *tumor microenvironment* (TME) dan transisi epitelial-mesenkimal (TEM). Interaksi antara CSC dengan sel stromal, sel imun, dan faktor-faktor seperti hipoksia turut mempertahankan sifat agresif tumor dan menghambat respons imun antikanker. *Cancer stem cells* di area hipoksia sering berasosiasi dengan makrofag yang menciptakan lingkungan imunosupresif dan memungkinkan sel tumor menghindari eliminasi oleh sel T sitotoksik. Selain itu, jalur molekuler seperti *Wnt/β-catenin*, TGF-β, PI3K/Akt/mTOR, dan *sonic hedgehog* memainkan peran penting dalam mempertahankan sifat CSC sekaligus memediasi angiogenesis, invasi, serta resistensi terhadap terapi.^{19,20} Transisi Epitelial-Mesenkimal berperan dalam transformasi sel kanker non-CSC menjadi CSC sehingga sel-sel tersebut memiliki sejumlah sifat yang terkait dengan *stem*

cells. Modulasi fenotipik terkait TEM mengubah ekspresi profil gen, metabolisme sel, polaritas sel, dan interaksi sel-sel dan sel-matriks, sehingga mendorong peningkatan motilitas atau migrasi CSC, pembentukan kelompok sel tumor, perivascular niche, dan metastasis jauh oleh CSC.²¹

Identifikasi CSC pada KHS dapat dilakukan melalui berbagai marka permukaan sel, di antaranya *epithelial cell adhesion molecule* (EpCAM), *Cluster of Differentiation* (CD) 90, CD44, dan CD133. Ekspresi marka ini tidak hanya mempermudah isolasi CSC, tetapi juga berhubungan dengan perilaku biologis tumor dan luaran klinis pasien. Sebagai contoh KHS dengan EpCAM dan AFP positif umumnya ditemukan pada pasien usia muda dengan stadium lanjut, sementara tumor yang positif CD90 sering kali memiliki derajat diferensiasi rendah dan prognosis yang buruk. Selain itu, ekspresi EpCAM, CD44 dan CD133 berhubungan dengan risiko metastasis dini serta resistensi terhadap obat, termasuk sorafenib yang merupakan terapi sistemik utama pada KHS stadium lanjut.²²

Epithelial cell adhesion molecule dan CD90 merupakan dua marka CSC yang paling banyak diteliti karena peran sentralnya dalam patobiologi KHS. Marka EpCAM berhubungan erat dengan aktivasi jalur *Wnt/β-catenin* yang memperkuat sifat *stemness* dan mendorong pertumbuhan (tumorigenesis) serta invasi tumor. Ekspresi EpCAM tinggi dikaitkan dengan ukuran tumor yang lebih besar, invasi vaskular, kadar alfa-fetoprotein yang meningkat, dan prognosis buruk.^{23,24} Saat ini banyak penelitian yang mengembangkan EpCAM sebagai target terapi pada KHS. Penelitian oleh Sekar *et al* tahun 2023 menyatakan bahwa kemoterapi konvensional tidak dapat membunuh CSC pada KHS, namun kombinasi kemoterapi dengan terapi yang menargetkan EpCAM dapat menghilangkan lebih banyak sel kanker.²⁵

Di sisi lain, CD90 adalah glikoprotein yang tidak hanya menjadi penanda CSC, tetapi juga memiliki hubungan erat dengan sifat migrasi, invasi, peningkatan metastasis serta resistensi terhadap kemoterapi melalui mekanisme *autophagy*. Ekspresi CD90 yang tinggi sering ditemukan pada stadium lanjut, metastasis paru, serta dikaitkan dengan tingkat kekambuhan yang tinggi.^{23,24} Penelitian oleh Hyun *et al* tahun 2021 menyatakan terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi CD90 yang dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk pada pasien KHS dengan *hazard ratio* (HR) 2,56. Selain itu terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan ekspresi CD90 dengan ukuran tumor dan metastasis kelenjar getah bening.²⁶

Marka EpCAM dan CD90 tidak hanya memiliki nilai biologis, tetapi juga nilai prognostik yang signifikan. Ekspresi tinggi kedua marka ini berhubungan dengan *overall survival* dan *disease-free survival* yang lebih rendah, serta tingkat kekambuhan yang lebih tinggi paskareseksi tumor.²⁷⁻²⁹ Oleh karena itu, pemahaman mendalam mengenai ekspresi dan peran EpCAM dan CD90 pada KHS berpotensi menjadi dasar bagi pengembangan strategi diagnostik, prognostik, dan terapeutik yang lebih presisi, sehingga dapat meningkatkan luaran klinis pasien dengan kanker hati yang agresif ini. Saat ini penelitian tentang KHS di Sumatera Barat khususnya RSUP. Dr. M. Djamil Padang masih terbatas. Penelitian yang berfokus pada CSC kasus KHS belum pernah dilakukan di RSUP Dr M.Djamil. Berdasarkan latar belakang ini penulis tertarik untuk meneliti hubungan ekspresi EpCAM dan CD90 terhadap faktor prognostik karsinoma hepatoselular.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada

penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana karakteristik karsinoma hepatoselular berdasarkan usia, jenis kelamin, cara pengambilan sampel, ukuran tumor, jumlah nodul tumor, subtipe histopatologi, derajat histopatologi, invasi limfovaskular status hati non tumor, ekspresi EpCAM dan ekspresi CD90 di laboratorium patologi anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang
2. Bagaimana hubungan ekspresi EpCAM terhadap ukuran tumor pada karsinoma hepatoselular?
3. Bagaimana hubungan ekspresi EpCAM terhadap jumlah nodul tumor pada karsinoma hepatoselular?
4. Bagaimana hubungan ekspresi EpCAM terhadap invasi limfovaskular pada karsinoma hepatoselular?
5. Bagaimana hubungan ekspresi CD90 terhadap ukuran tumor pada karsinoma hepatoselular?
6. Bagaimana hubungan ekspresi CD90 terhadap jumlah nodul tumor pada karsinoma hepatoselular?
7. Bagaimana hubungan ekspresi CD90 terhadap invasi limfovaskular pada karsinoma hepatoselular?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi EpCAM dan CD90 terhadap faktor prognostik karsinoma hepatoselular.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik Karsinoma Hepatoselular berdasarkan usia,

jenis kelamin, cara pengambilan sampel, ukuran tumor, jumlah nodul tumor, subtipe histopatologi, derajat histopatologi, invasi limfovaskular dan status hati non tumor di laboratorium patologi anatomi RSUP Dr.

M. Djamil Padang

2. Mengetahui hubungan ekspresi EpCAM dengan ukuran tumor pada karsinoma hepatoselular.
3. Mengetahui hubungan ekspresi EpCAM dengan jumlah nodul tumor karsinoma hepatoselular.
4. Mengetahui hubungan ekspresi EpCAM dengan invasi limfovaskular karsinoma hepatoselular.
5. Mengetahui hubungan ekspresi CD90 dengan ukuran tumor pada karsinoma hepatoselular.
6. Mengetahui hubungan ekspresi CD90 dengan jumlah nodul tumor karsinoma hepatoselular.
7. Mengetahui hubungan ekspresi CD90 dengan invasi limfovaskular karsinoma hepatoselular.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

1. Menambah wawasan dan pengalaman tentang penilaian hubungan ekspresi EpCAM dan CD90 dengan ukuran tumor, jumlah nodul tumor dan invasi limfovaskular pada karsinoma hepatoselular.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait ekspresi EpCAM dan CD90 pada karsinoma hepatoselular.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar penelitian mengenai ekspresi EpCAM dan CD90 dengan ukuran tumor, jumlah nodul dan invasi limfovaskular.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam mempertimbangkan risiko rekurensi dan prognosis dari pasien karsinoma hepatoselular.



