

# Kemoembolisasi Transarterial (TACE) pada Karsinoma Hepatoselular (KHS)

**BAGASWOTO POEDJOMARTONO DAN SUDARMANTO**

Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada / RS. Dr. Sardjito, Yogyakarta

\*Dipresentasikan pada PIT Radiologi ke-6, pada 7-8 November 2008, di Hotel Sedona Manado, Indonesia

## **ABSTRACT**

*Hepatocellular Carcinoma (HCC) is 5.6% of total cancer in human. It has a rotation of fifth in male and ninth in female. It has in third rotation in gastrointestinal tract cancer after colorectal and gastric cancer. HCC has a high incidence of death, in the second place after pancreatic cancer. Incidence of HCC in South East Asia relatively high in male (18.35) and female (5.70) per 100.000 population. HCC has a high correlation to hepatitis-B virus (HBV) among epidemiologic, clinical and in experimental. It also has correlation to hepatitis-C virus (HCV), cirrhosis hepatic, aflatoxin, obesitas, DM, and alcohol.*

*Laboratory of serum AFP level  $\geq 400$  ng/ml and imaging radiology diagnosis Ultrasound found hepatic nodule have a good enough as parameter diagnosis of HCC. CT or MRI is better for identified of arterial vascular nodule in a cirrotic hepatic disease.*

*Therapy of HCC in the early stage, before hypervascular, surgery is the treatment of choice. But after hypervascular tumor is shown, combination therapy of surgery, ablation and chemotherapy are could be better. In the medium advanced stage of HCC, Transarterial Chemoembolization (TACE) could be a better of choice.*

**Keywords:** HCC, HCC Medium Advanced Stage, TACE

## **ABSTRAK**

Karsinoma hepatoselular (KHS) merupakan 5,6% dari seluruh kanker pada manusia. KHS menempati urutan ke-5 pada laki-laki dan ke-9 pada wanita. KHS juga menempati urutan ke-3 dari kanker sistem gastrointestinal setelah kanker kolorektal dan kanker lambung. Tingkat kematiannya sangat tinggi, menempati urutan ke-2 setelah kanker pankreas. Insiden karsinoma hepatoselular (KHS) di Asia Tenggara relatif tinggi pada laki-laki (18,35) dan wanita 5,70 per 100.000 penduduk. KHS mempunyai hubungan kuat dengan infeksi kronik virus hepatitis B (HBV), baik secara epidemiologis, klinis, maupun eksperimental. Karsinoma hepatoselular (KHS) juga mempunyai hubungan dengan virus hepatitis C (HCV), sirosis hati, aflatoxin, obesitas, diabetes melitus, dan alkohol.

Diagnosis karsinoma hepatoselular (KHS) dapat ditegakkan dengan pemeriksaan biopsi sitohistologis, laboratorium, dan radiologi. Pemeriksaan laboratoris AFP yang sama atau lebih dari 400 ng/mL dan imajing USG sudah dapat digunakan sebagai parameter diagnosis karsinoma hepatoselular (KHS). Sedang pemeriksaan dengan CT atau MRI dapat mengidentifikasi adanya nodul hipervaskular arteri pada penyakit hati yang kronis.

Pada KHS stadium dini, sebelum timbul vaskular yang dominan, bedah merupakan terapi pilihan. Tetapi, jika sudah timbul vaskularisasi yang dominan maka terapi kombinasi di antara bedah, ablasi, dan chemo dapat merupakan pilihan. Sedangkan pada tahap yang sudah menengah lanjut, terapi TACE merupakan pilihan.

**Keywords :** KHS, KHS stadium menengah lanjut, TACE

## **KORESPONDENSI:**

**dr. Bagaswoto, Sp Rad,**

Bag. Radiologi FK UGM

RSUP Dr. Sardjito

Yogyakarta

Jln. Kesehatan 4,

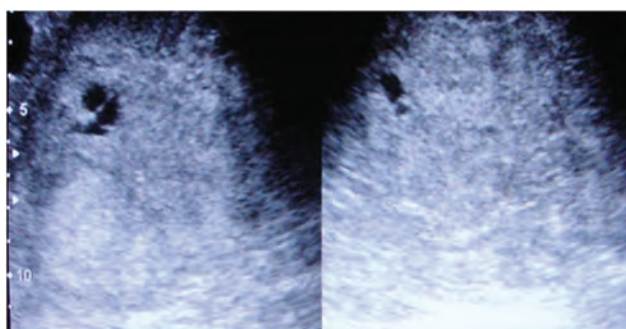
Yogyakarta

Hp: 0811269283

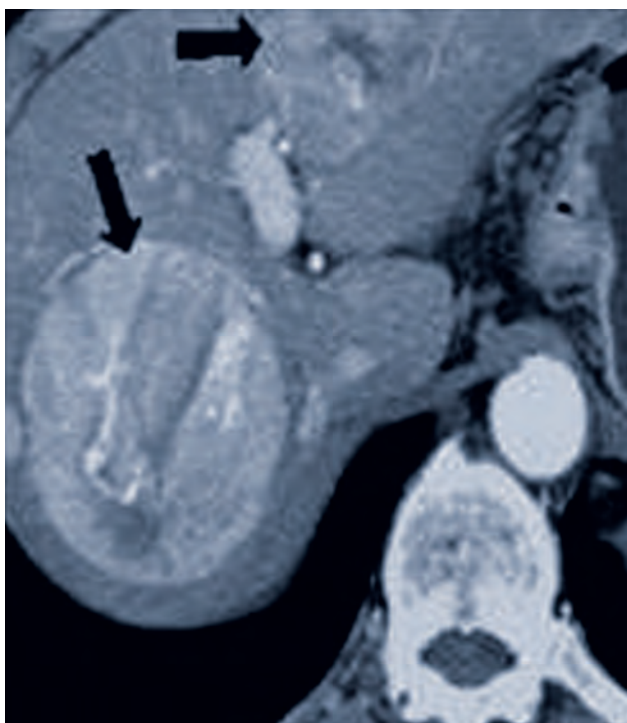
## **PENDAHULUAN**

Karsinoma Hepatoselular (KHS) merupakan 5,6% dari seluruh kanker pada manusia. KHS menempati urutan ke-5 pada laki-laki dan ke-9 pada wanita. KHS juga menempati urutan ke-3 dari kanker sistem gastrointestinal, setelah kanker kolorektal dan kanker lambung. Tingkat

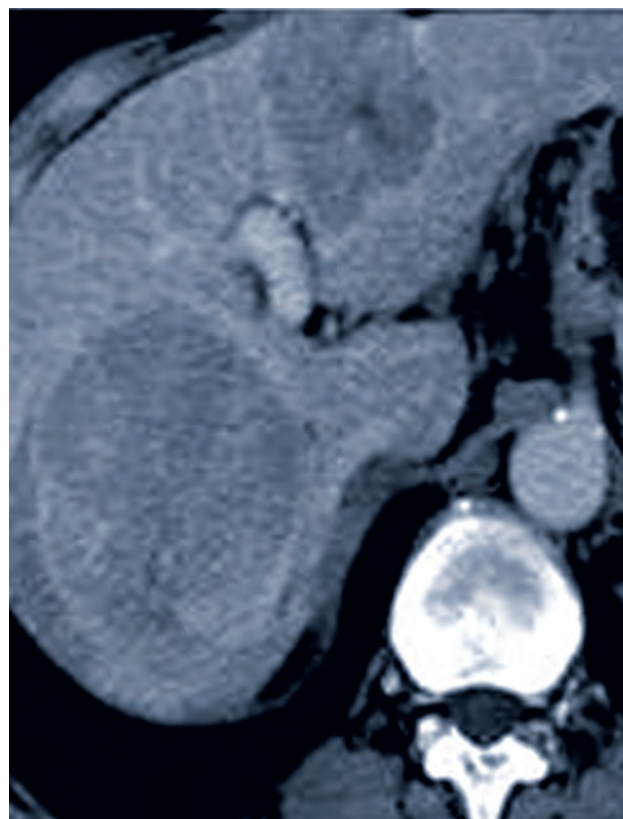
kematiannya sangat tinggi, menempati urutan ke-2 setelah kanker pankreas. Insidens KHS di Asia Tenggara relatif tinggi pada laki-laki (18,35) dan wanita 5,70 per 100.000 penduduk. KHS mempunyai hubungan kuat dengan infeksi kronik virus hepatitis B (HBV), baik secara epidemiologis, klinis, maupun eksperimental. Selain itu, KHS juga berhubungan dengan virus hepatitis C (HCV), sirosis hati, aflatoxin, obesitas, DM, dan alkohol. Di China, pada 1990 angka kematian karena KHS adalah 20,37 per 100.000 penduduk per tahun.<sup>7</sup> Diagnosis KHS dapat ditegakkan dengan pemeriksaan biopsi histopatologis, laboratorium, dan radiologi. Pemeriksaan laboratorium



Gambar 1: KHS pada seorang lelaki 54 tahun, hepatomegali. USG hepar tampak adanya nodul. AFP: 380 ng/ml.



Gambar 2 dan 3: KHS pada seorang laki-laki 74 tahun.  
Gambar 2: MSCT hepar fase arterial tampak 3 buah nodul KHS enhance tidak homogen (panah hitam).



Gambar 3: MSCT hepar fase vena portal tampak adanya *enhance* pada kapsul KHS.

Alfa-fetoprotein (AFP) yang sama atau lebih dari 400 ng/ml dan imajing USG sudah dapat digunakan sebagai parameter diagnosis KHS. Sedangkan pemeriksaan dengan CT dan atau MRI dapat mengidentifikasi adanya nodul hipervaskular arterial pada penyakit hati yang kronik.

Pada KHS stadium dini, sebelum timbul vaskular yang dominan, bedah merupakan terapi pilihan. Tetapi, jika sudah timbul vaskularisasi yang dominan, terapi kombinasi di antara bedah, ablasi, dan kemo dapat merupakan pilihan. Sedangkan pada tahap menengah lanjut, digunakan terapi *transarterial chemoembolisation* (TACE). TACE adalah teknik pemberian kemo dan embolan yang dicampur secara homogen, kemudian dihantarkan ke tumor melalui katerisasi arteria yang memberikan darahnya langsung pada massa tumornya. Dengan demikian, terapi lebih efektif serta efisien, dan dengan efek samping sistemik yang relatif minimal.

#### DIAGNOSIS

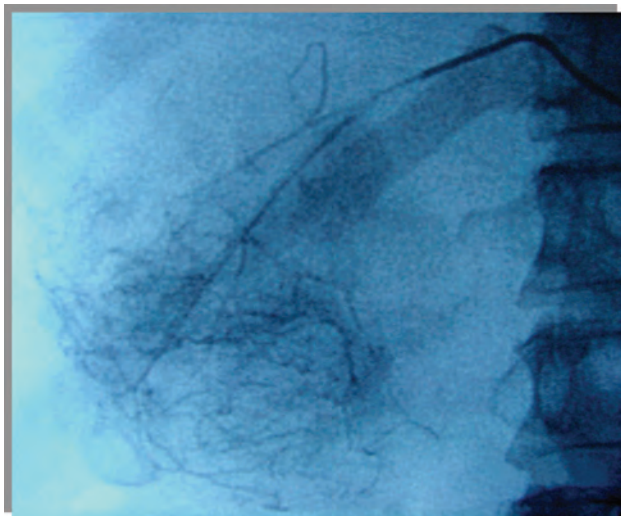
Diagnosis KHS dapat ditegakkan dengan pemeriksaan anamnesis terhadap riwayat penyakitnya. Pada umumnya,

hepatitis B dan hepatitis C merupakan infeksi yang mendahului kejadian KHS. Penyakit ini sering dilatarbelakangi oleh adanya sirosis hati. Histopatologi merupakan pemeriksaan yang dapat menegakkan diagnosis adanya KHS. Selain itu, pemeriksaan imajing USG doppler, CT/MSCT, MRI, dan pemeriksaan Alfa-fetoprotein  $\geq 400$  ng/ml juga bisa dijadikan parameter diagnosis KHS. X-ray foto thoraks dapat digunakan untuk menilai ada tidaknya metastasis tumor pada paru. *Bone survey*, X-ray foto tulang, atau skintigrafi tulang dapat digunakan untuk mengevaluasi adanya metastasis pada sistema tulang yang menimbulkan gejala seperti nyeri tulang.

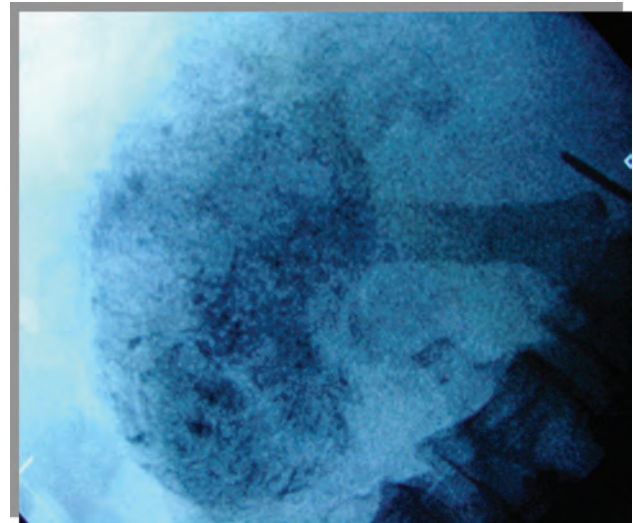
Pada pemeriksaan dengan USG, sering dijumpai adanya gambaran trombus pada vena porta yang dapat menguatkan diagnosis KHS. Adanya tumor vaskular yang berlebih disebabkan pada pertumbuhan tumor terdapat zat VEGF yang berfungsi memacu angiogenesis atau pertumbuhan vaskular tumor. Hal ini terjadi karena pada pertumbuhan tumor akan terjadi hipoksia pada tumor, selanjutnya memacu produksi VEGF oleh tumor tersebut.<sup>3</sup> Pada kasus sirosis hati, mula-mula KHS berkembang sebagai regenerasi nodul, kemudian berubah menjadi displastik nodul, dan selanjutnya menjadi KHS. KHS mendapatkan darah relatif lebih banyak dari darah arterial dibandingkan dari vena porta, sebaliknya pada jaringan yang normal.<sup>4,5,6</sup>

### TERAPI

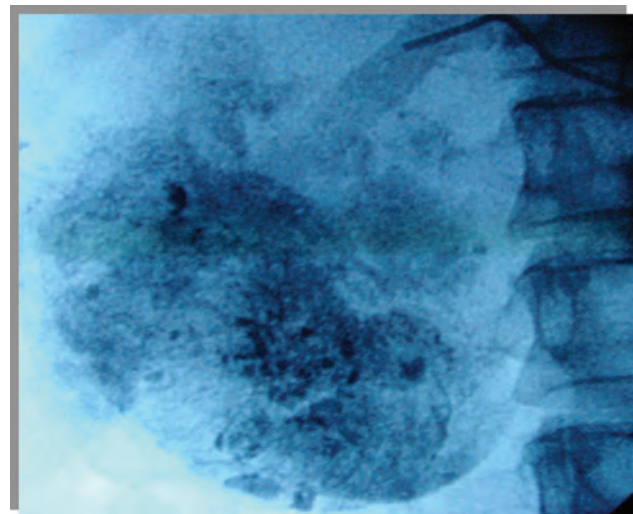
Bedah merupakan terapi terpilih pada tumor yang masih kecil dan belum banyak vaskularisasinya. Namun, jika tumor sudah besar dan lebih dari 2 cm dengan vaskular yang dominan maka sebelum dilakukan pembedahan dapat dilakukan *down staging* lebih dahulu sehingga tumor menjadi lebih kecil dan vaskularisasinya



Gambar 4: Arteriografi pada KHS



Gambar 5: Kemoembolisasi pada KHS



Gambar 6: Selesai kemoembolisasi pada KHS

diharapkan berkurang. Kondisi ini dapat mengurangi potensial tumor untuk bermetastasis. Untuk tindakan ini, TACE relatif efektif, karena langsung diberikan pada *feeding* arteri, sehingga tumor bisa langsung terkena obatnya. Efek embolisasi pada *feeding* arteri bisa mempercepat pengecilan tumor. Di samping itu, juga bisa mengurangi efek samping toksisitas sistemik. Pada tumor yang lebih besar, terapi lain yang dapat diberikan adalah ablasi, kemoterapi, dan radiasi.

### DISKUSI

TACE adalah cara baru pemberian kemoterapi sitostatika dan embolan yang dicampur secara homogen, kemudian dihantarkan ke tumor melalui kateterisasi pada arteria yang memberikan darah langsung pada massa

tumor, sehingga lebih efisien dan efektif dengan efek samping relatif minimal. TACE telah banyak digunakan dalam terapi KHS stadium *inoperable* atau *non-resectable*. Kini, cara ini dikenal dengan pendekatan terapi *non-surgical* atau *minimal invasive*, meskipun beberapa ahli mengatakan bahwa efikasi TACE pada *survival* pasien dengan KHS sangat lanjut masih menjadi perdebatan. Perdebatan terjadi karena ada 4 dari 5 RCT yang membandingkan TAE dengan tanpa pengobatan, terapi hormon, atau kemoterapi, gagal menunjukkan peningkatan *survival* pasien dengan KHS sangat lanjut.<sup>1</sup> Namun, yang terpenting di sini adalah bagaimana memilih kandidat pasien KHS yang akan diterapi dengan TAE. Meskipun TAE relatif efektif dibanding metode kemoterapi lainnya, cara ini belum dapat menjelaskan dengan tegas bagaimana meningkatkan *survival benefits*.<sup>8</sup>

Pada umumnya, indikasi TACE adalah KHS dengan fungsi hati yang masih adekuat, tidak ada metastasis ekstrahepar, dan tidak ada tumor trombus pada vena porta yang kontraindikasi untuk bedah ataupun terapi ablasi. Dosis obat kemo yang diberikan tergantung pada besarnya tumor. Di RSUP Dr. Sardjito, untuk TACE diberikan dosis Mitomycin-C 20-30 mg, Epirubicin 10-20 mg, dan sebagai embolan adalah lipiodol ultra fluid 10 cc. Ketiganya dicampur sampai homogen, lalu diberikan melalui kateterisasi arteria yang terdekat dengan tumor secara pelan-pelan dan relatif sesuai dengan denyut nadi. Guo W.J. dan Yu E.X. melakukan evaluasi terhadap terapi KHS dengan kombinasi antara TACE dan radiasi pada tumor KHS yang cukup besar (5-18 cm) pada 107 pasien yang tidak dapat lagi dilakukan terapi pembedahan. Rata-rata *survival* yang didapatnya adalah pada 1,3 dan 5 tahun, berurutan 59,4%; 28,4%; dan 15,8%.<sup>7</sup> Hal ini mengindikasikan bahwa terapi kombinasi TACE dan radiasi relatif menjanjikan untuk dilakukan pada KHS yang besar dan *inoperable*. Bahkan, dikatakan efektif untuk tumor yang sangat besar.

Selama satu tahun (Desember 2006 - Oktober 2008), terdapat 49 kasus malignansi yang dilakukan tindakan TACE/I di Bagian Radiologi RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Sebanyak 15 (30,6%) di antaranya adalah tindakan TACE pada KHS yang pada umumnya mempunyai stadium yang sudah lanjut dan beberapa di antaranya sudah terdapat asites serta metastasis satelit. Usia berkisar antara 42-70 tahun, laki-laki 12 orang, dan wanita 3 orang. Pada umumnya, pasien yang diobati dengan TACE memiliki angka ketahanan hidup lebih dari prediksi 3 bulan. Dari 15 kasus KHS, yang masih mampu bertahan sampai sekarang adalah 4 (26,67%) pasien (22 bulan); 4 (26,67%) pasien bertahan 18 bulan; 2 (13,3%) pasien 15 bulan; 2 (13,3%) pasien bertahan 12 bulan; 1 (6,67%) pasien bertahan sampai 5 bulan; dan 2 (13,3%) pasien mampu bertahan

sampai 4 bulan, dihitung dari waktu tindakan dilakukan. Empat pasien yang masih mampu bertahan sampai sekarang semuanya laki-laki, usia 42-55 tahun, dan bervariasi antara 10-22 bulan dari tindakan. Dari 15 pasien, dilakukan TACE bervariasi, antara 1-3 kali. TACE adalah kombinasi dari targeting kemoterapi dengan embolisasi. Keduanya dapat memberikan efek iskemik dan kemoterapeutik pada KHS. TACE merupakan sebuah *debalking* prosedur yang ekselen yang pada pembedahan dan dapat memperlihatkan efektivitasnya pada perusakan sel-sel ganas. Tidak hanya pada fokus induk tumornya, tetapi juga pada tumor anaknya, invasi ekstrakapsular, dan trombus neoplastik intraportalnya.<sup>9</sup> Keuntungan TACE adalah obat kemo yang dimasukkan bisa efektif, dosis tumor jauh lebih tinggi, obat bisa langsung kontak dengan sel-sel tumor dengan dosis yang tinggi, dan setelah keluar dari tumor obat mempunyai efek sistemik yang minimal. Keuntungan pada pasien adalah tidak ada keluhan yang berhubungan dengan toksisitas sistemik, rambut tidak rontok, relatif tidak terdapat rasa muntah, pasien dapat langsung diskusi dengan tenaga medis yang menanganinya, dan melihat langsung tindakan yang dilakukan dokternya. Komunikasi dokter pasien dapat terjadi langsung. Ikeda M, et al. melakukan terapi KHS dengan TAE pada 128 pasien antara Mei 1990 sampai Agustus 1998 dan mendapatkan angka *survival* 1,3 dan 5 tahun, masing-masing berurutan 92,0; 54,6; dan 23,4%.<sup>2</sup> TACE yang diberikan berulang akan memberikan *complete tumor necrosis rate* yang lebih tinggi daripada pemberian dengan *single* TACE.<sup>10</sup>

## KESIMPULAN

Telah diuraikan tentang terapi TACE pada kasus KHS yang tampak lebih efektif dan menguntungkan, baik dari segi dosis obat kemoterapi maupun efek embolisasinya yang relatif dapat merusak sel-sel tumor secara langsung dengan efek iskemik dan efek kemoterapeutiknya. Di RSUP Dr. Sardjito, dari 14 kasus KHS yang diterapi dengan TACE, angka ketahanan hidup lebih dari 3 bulan lebih baik dibandingkan jika tidak mendapat pengobatan yang sesuai, yang diprediksikan hanya mampu bertahan hidup antara 2-6 bulan sejak diagnosis, yaitu waktu pasien datang ke rumah sakit. Empat pasien masih *survive* sampai 22 bulan. v

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma—a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94:453-6.
2. Ikeda M, Okada S, Yamamoto S, Sato T, Ueno H, et al. Prognostic Factors in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated by Transcatheter Arterial Embolization. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2002; 32:455-60.

3. Bergers G, et al. VEGF and Other signals promote the Angiogenic switch in Tumours. *Nature* 2002; 3:401-10.
4. Hayashi M, Matsui O, Ueda K, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR* 1999; 172:969-976.
5. Choi BI, Takayasu K, Han MC. . Small hepatocellular carcinomas and associated nodular lesions of the liver: pathology, pathogenesis, and imaging findings. *AJR* 1993; 60:1177-87.
6. Jeong YY, Yim NY, Kang HK. Hepatocellular Carcinoma in the Cirrhotic Liver with Helical CT and MRI: Imaging Spectrum and Pitfalls of Cirrhosis-Related Nodules. *AJR* 2005; 185:1024-32
7. Guo WJ and Yu EX. Evaluation of combined therapy with Chemoembolization and Irradiation for large Hepatocellular Carcinoma. *The British Journal of Radiology* 2000; 73:1091-7.
8. Okada S. Transcatheter Arterial Embolization for advanced Hepatocellular Carcinoma: The Controversy Continues. *Hepatology* 1998; 27:1743-4.
9. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al. Hepatocellular Carcinoma: treatment with intra arterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987; 162:345-51.
10. Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, et al. Effect of repeated transcatheter arterial embolization on the survival time in patients with hepatocellular carcinoma: an analysis by the proportional hazard model. *Cancer* 1991; 68:2150-4.