



**PAPER – OPEN ACCESS**

## Cirrosis Hepatis With Moderately Differentiation Hepatocellular Carcinoma, Trabecular Pattern

Author : Betty Betty  
DOI : 10.32734/tm.v1i2.218  
Electronic ISSN : 2623-0550  
Print ISSN : 2623-0542

*Volume 1 Issue 2 – 2018 TALENTA Conference Series: Tropical Medicine (TM)*



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/).

Published under licence by TALENTA Publisher, Universitas Sumatera Utara



# Cirrosis Hepatis With Moderately Differentiation Hepatocellular Carcinoma, Trabecular Pattern

Betty<sup>a</sup>, Mei Ika Margareth Christin<sup>a</sup>

<sup>1</sup>*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan*

[andbethgo@yahoo.com](mailto:andbethgo@yahoo.com)

## Abstrak

*Hepatocellular carcinoma (HCC)* banyak ditemukan di Negara berkembang seperti Asia dan Afrika pada dekade ke-3 hingga ke-4. Sering dihubungkan dengan hepatitis kronis, sirosis, alkohol dan aflatoksin. Pada kasus ini dilaporkan sirosis dengan HCC yang terjadi pada seorang wanita, 68 tahun dengan pola pertumbuhan trabekular. Berdasarkan Edmondson and Steiner tumor ini masuk stage II, riwayat sirosis dengan kompensata menggiring prognosis yang buruk terhadap pasien ini.

*Keywords:* Cirrosis Hepatis; Hepatocellular Carcinoma; Trabecular Pattern

## 1. Pendahuluan

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan neoplasma pada hepar yang paling sering ditemukan, khususnya di negara-negara Asia dan Afrika. Infeksi Hepatitis B kronik merupakan penyebab utama pada negara-negara ini, kecuali di Jepang, dimana infeksi Hepatitis C lebih banyak ditemukan, sedang di negara-negara barat penyalahgunaan alkohol kronik menjadi penyebab utama kasus ini. [1]-[3]

## 2. Laporan Kasus

Ny. S, 68 tahun dengan keluhan benjolan pada perut dengan ukuran diameter  $\pm$  5 cm yang telah dialami pasien sejak  $\pm$  1 tahun terakhir. Benjolan terfiksir, serta tidak ada keluhan mual/muntah. Pasien compos mentis dengan tekanan darah 140/90 mmHg, *heart rate* 80x/menit, *respiratory rate* 20x/ menit dan temperatur 36,5°C. Pasien kemudian didiagnosa dengan tumor liver sugestif malignan DD/ Hepatoma dan Hepatocellular Carcinoma. Pasien kemudian direncanakan untuk melakukan pemeriksaan penunjang, yaitu darah lengkap, foto toraks dan USG Abdomen. Dari hasil laboratorium didapatkan: Hb: 9,9 g/dL; Leukosit 12.600/mm<sup>3</sup>; Trombosit 163.000/ $\mu$ L; Hematokrit 29%, Eritrosit 3,41 juta/mm<sup>3</sup>; KGD adrandom 129 mg/dL; SGOT 38; SGPT 46; Albumin 3 g/dL; Globulin 2,6 g/dL. Hasil foto thoraks menunjukkan cardiomegali dan pneumonia, sedang hasil USG menunjukkan pada hati tampak massa hiperechoic, multiple, sugestif tumor (DD/ Abses) dan batu multiple + sludge pada kantong empedu (Gambar 1). Direncanakan untuk dilakukan pembedahan pada pasien ini pada tanggal 23 Agustus 2017.



Gambar. 1. Hasil pemeriksaan USG Abdomen

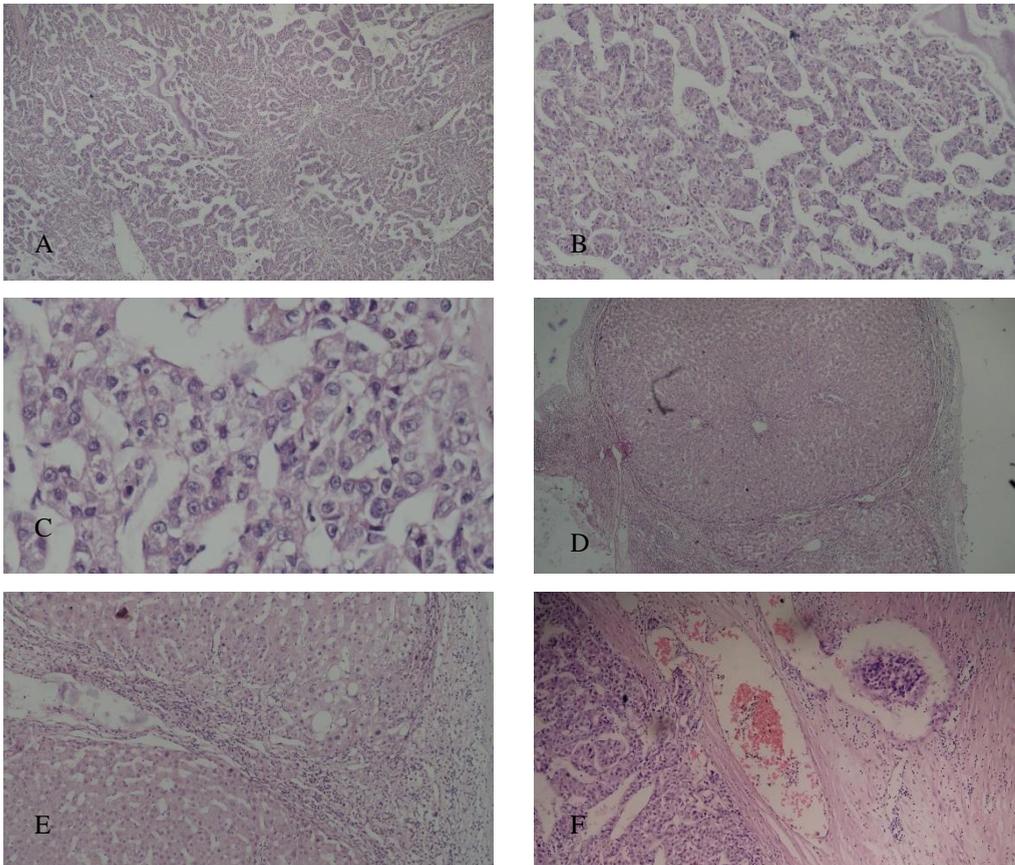
Dari hasil pembedahan hepar, diterima 2 potong jaringan, berat 60 gr dengan bentuk tidak beraturan, berwarna coklat keabuan, permukaan tidak rata dan konsistensi kenyal dengan ukuran masing-masing 5x4x3,5 cm (I) dan 2x2x0,5 cm (II). Pada pemotongan lamelar tampak jaringan yang tidak homogen dan terdapat bagian kistik yang berwarna kehijauan dengan diameter terbesar 4 cm pada jaringan I, sedang pada jaringan II tampak massa putih keabuan dengan diameter 1,5 cm (Gambar 2).



Gambar. 2. Makroskopis tumor pada pemotongan lamelar

Pada pemeriksaan mikroskopis sediaan jaringan dari hepar tampak jaringan hepar yang sebagian besar telah mengalami disorganisasi, tampak proliferasi jaringan ikat yang mengelilingi sel-sel hepatosit yang membentuk gambaran struktur nodular dengan ukuran bervariasi (makro dan mikro nodular). Tampak sekukan berat sel radang mononuklear disekitar nodul tersebut. Pada bagian lain tampak sarang-sarang tumor yang terdiri dari proliferasi sel hepatosit atipik dan pleomorfik yang membentuk pola trabekular dengan ketebalan 'cord' yang bervariasi, inti membesar, N/C ratio meningkat, anak inti menonjol, sitoplasma eosinofilik sebagian bervakuola. Stroma dengan jaringan ikat fibrous dan pembuluh darah proliferatif, lumen pembuluh darah sebagian besar berdilatasi dan kongesti dengan perdarahan interstisial yang masif (Gambar 3).

Kesimpulan: Cirrosis hepatitis with moderately differentiation hepatocellular carcinoma , trabecular pattern



Gambar 3. A&B. Massa tumor yang terdiri dari sel-sel hepatosit yang tersusun dalam pola trabekular (A; HE, 40x B; HE, 100x) C. Sel-sel hepatosit dengan inti atipik (HE, 400x) D. Fibrosis yang membentuk bridging pada fokus lain (HE,40x) E. Sebaran sel-sel radang pada jaringan fibrosis (HE,100x) F. Angioinvasi sel-sel tumor (HE, 40x).

Pada tanggal 6 September 2017 diambil 60 cc cairan ascites *serous* kekuningan, yang kemudian dibuat 6 apusan slide dengan pewarnaan giemsa. Pada pemeriksaan mikroskopik sediaan apusan terdiri dari sebaran dan kelompokan sel-sel epitel atipik dan pleomorfik yang hiperselular, inti membesar (N/C ratio meningkat), membran inti ireguler, kromatin kasar, sitoplasma eosinofilik. Kelompokan sel tersebut sebagian membentuk gambaran struktur kelenjar dengan latar belakang apusan berupa sebaran massa nekrotik, sel radang polimorfonuklear, mononuklear dan sel-sel darah merah.

Kesimpulan: C5 Malignant smear, suatu metastasis adenokarsinoma.

### 3. Diskusi

Hepatocellular carcinoma (HCC) disebut juga hepatoma merupakan keganasan yang berasal dari hepatosit.<sup>1,2</sup> Angka kejadian kasus baru mencapai 316.300 pada laki-laki dan 121.100 pada perempuan. Pada negara-negara Afrika Selatan dan Asia Timur angka kejadian HCC cukup tinggi, yakni mencapai 150/100.000 sedangkan di Amerika, angka kejadian hanya mencapai 4/100.000 dimana ratio laki-laki: perempuan adalah 3:1. Sekitar 80% HCC terjadi pada negara berkembang. Usia penderita HCC bergantung pada di daerah mana terjadi, pada negara-negara dengan insidensi yang tinggi usia rata-rata penderita adalah 35 tahun, sedang di Amerika usia rata-rata

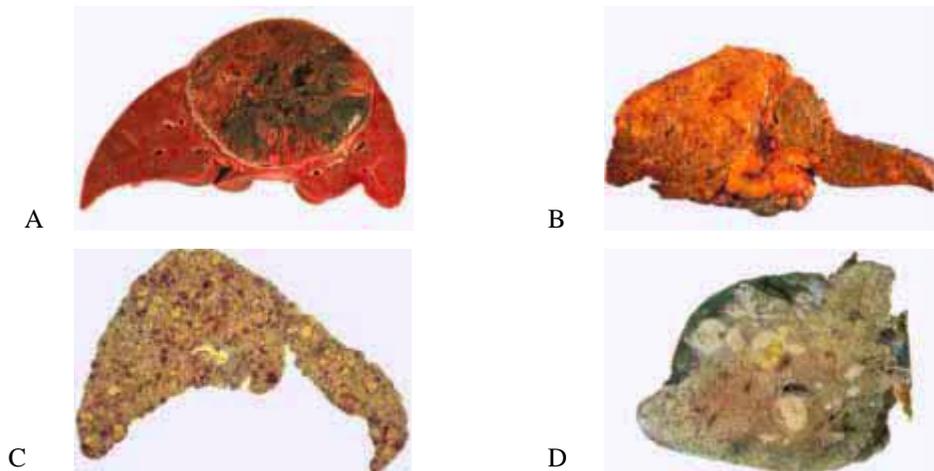
penderitanya adalah 60 tahun. HCC dapat terjadi pada anak-anak khususnya yang memiliki kelainan metabolik maupun genetik.[1]-[3] Pada kasus ini terjadi pada wanita, usia 68 tahun yang terjadi di Medan, Indonesia yang merupakan negara berkembang, dimana insidensi HCC ditemukan cukup tinggi namun biasanya pada negara-negara berkembang HCC terjadi pada usia yang lebih muda, sedang pada kasus terjadi pada usia tua (dekade ke-7).

Etiologi HCC dapat dibagi menjadi 4 kategori, yaitu: 1). Kelainan perkembangan, dimana HCC dapat terjadi pada pasien-pasien dengan kelainan kongenital termasuk Alagille syndrome, ataxia-telangiectasia, abernethy malformation dan bile salt export protein (BSEP) deficiency; 2). Paparan lingkungan, diantaranya: Aflatoxin B1 merupakan mikotoksin yang dihasilkan oleh jamur dari genus *Aspergillus* yang mengkontaminasi makanan, merupakan penyebab utama HCC di China dan Afrika Selatan. Penyalahgunaan alkohol yang menyebabkan sirosis hepatitis merupakan penyebab utama HCC pada populasi negara-negara barat. Paparan lainnya yang berkaitan dengan HCC mencakup steroid anabolik, thorotrast, kontrasepsi oral dan merokok; 3). Agen infeksius pada umumnya HCC berhubungan dengan hepatitis kronik (Hepatitis B dan C) yang merupakan penyebab utama HCC di seluruh dunia; 4). Gangguan metabolik, diantaranya hemochromatosis, tyrosinemia, hypercitrullinemia,  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency dan fructosemia; 5). Sirosis, 70-90% HCC muncul dari sirosis dimana yang lebih sering berhubungan dengan HCC adalah sirosis makronodular dibanding mikronodular; 6). Progresi dari tumor jinak, dimana HCC dapat muncul dari hepatocellular adenoma.[1] [2] Pasien pada kasus ini tidak diketahui apakah terdapat kelainan kongenital, gangguan metabolik, riwayat penggunaan kontrasepsi oral, merokok maupun infeksi hepatitis.

Gejala klinis yang mungkin timbul pada penderita HCC dapat berupa nyeri abdomen (biasanya disebabkan peregangan kapsul Glisson), malaise, penurunan berat badan, hepatomegali, demam, leukositosis, massa pada hepar yang mana ketiga gejala terakhir sering menyerupai gejala abses hepar. Pada pasien dengan dekompensasi dari sirosis stabil sebelumnya dapat terlihat jaundice dan ascites yang terakumulasi cepat. Pada pemeriksaan laboratorium  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) meningkat pada 70-90% pasien.[2] [3] Pada kasus ini gejala klinis yang timbul adalah benjolan pada perut, leukositosis meskipun leukositosis dapat juga disebabkan oleh infeksi paru pada pasien ini, serta ascites yang menunjukkan mungkin HCC yang terjadi berasal dari sirosis yang stabil sebelumnya. Angka AFP tidak dapat ditentukan karena tidak dilakukan pemeriksaan pada pasien ini.

Metastasis terjadi pada 40-60% pasien, paling banyak pada kelenjar getah bening di porta hepatis, sekeliling pankreas dan celiac axis, pada umumnya penyebaran HCC terjadi secara hematogen melalui vena porta dan vena hepatica. Paru, kelenjar adrenal, tulang, lambung, jantung, pankreas, ginjal, limfa dan ovarium merupakan organ-organ tempat metastasis HCC. Penyebaran melalui rongga peritoneum jarang terjadi karena tumor jarang melampaui kapsul Glisson.[2] [3]

Gambaran makroskopis HCC dapat berupa tumor soliter maupun tumor soliter dengan nodul-nodul satelit, tumor multipel yang tersebar, atau nodul-nodul kecil yang tidak berbatas tegas pada sebagian atau seluruh hepar, dengan konsistensi kenyal dan perdarahan dan nekrosis yang bervariasi.[1]



Gambar 4. Makroskopis hepatocellular carcinoma A. Tipe nodular B. Tipe Masif C. Tipe Difus Tipe D. Tipe ultifokal.

Gambaran mikroskopis HCC memiliki berbagai pola histopatologi, diantaranya: 1). Pola trabekular: sel-sel tumor tersusun seperti 'hepatic plates' yang tebal yang dipisahkan oleh sinusoid tanpa adanya stroma yang desmoplastik. 2). Pola pseudoglandular atau asiner: sel-sel tumor tersusun dalam sarang-sarang solid dengan perubahan degeneratif sentral. 3). Pola Compact: pertumbuhan trabekular yang terkompresi bersama. 4). Pola Scirrhou: menyerupai pola trabekular tetapi dengan stroma yang banyak. 5). Pola *giant cell*: dijumpai *multinucleated giant cell*. 6) Pola spindle cell: pola ini sering ditunjuk sebagai sarcomatoid HCC. Morfologi sel-sel tumor ini sendiri menyerupai sel-sel hepatosit, berbentuk poligonal dengan inti bulat vesikuler dan anak inti menonjol. dapat juga ditemukan berbagai inklusi pada sel-sel tumor seperti Malory hyaline, hyaline globules dan pale bodies, dapat juga ditemukan gambaran clear cell akibat dari akumulasi glikogen, air maupun lemak. Pigmen bilier yang terdapat pada kanalikuli yang berdilatasi menjadi alat bantu untuk membedakan HCC dengan tumor lain yang memiliki gambaran yang mirip. Pada hepar non-sirosis dapat juga muncul HCC, yakni varian fibrolamellar meskipun angka kejadiannya sangat kecil (5%), memiliki tampilan lobular dengan septa fibrous atau central stellate scar, berupa sarang-sarang dan lembaran sel-sel tumor berbentuk poligonal, eosinofilik dengan inti vesikuler, anak inti menonjol dan dipisahkan oleh stroma fibrous, varian ini memiliki prognosis yang lebih baik daripada HCC konvensional. [1] [2] [3] [5] Pada kasus ini sel-sel tumor membentuk pola trabekular dengan inti atipik.

Klasifikasi sistem staging TNM menurut WHO dapat dilihat pada gambar 6 berikut ini:

**TNM classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts**

TNM classification <sup>1,2,3</sup>		N – Regional Lymph Nodes	
T	Primary Tumour	NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
TX	Primary tumour cannot be assessed	N0	No regional lymph node metastasis
T0	No evidence of primary tumour	N1	Regional lymph node metastasis
T1	Solitary tumour 2 cm or less in greatest dimension without vascular invasion	M – Distant Metastasis	
T2	Solitary tumour 2 cm or less in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, none more than 2 cm in greatest dimension without vascular invasion; or solitary tumour more than 2 cm in greatest dimension without vascular invasion.	MX	Distant metastasis cannot be assessed
T3	Solitary tumour more than 2 cm in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, none more than 2 cm in greatest dimension with vascular invasion; or multiple tumours limited to one lobe, any more than 2 cm in greatest dimension with or without vascular invasion.	M0	No distant metastasis
T4	Multiple tumours in more than one lobe; or tumour(s) involve(s) a major branch of the portal or hepatic vein(s); or tumour(s) with direct invasion of adjacent organs other than gallbladder; or tumour(s) with perforation of visceral peritoneum.	M1	Distant metastasis
		Stage Grouping	
		Stage I	T1 N0 M0
		Stage II	T2 N0 M0
		Stage IIIA	T3 N0 M0
		Stage IIIB	T1 N1 M0
			T2 N1 M0
			T3 N1 M0
		Stage IVA	T4 Any N M0
		Stage IVB	Any T Any N M1

<sup>1</sup>U, 06). The classification applies only to primary hepatocellular and cholangio-(intrahepatic bile duct) carcinomas of the liver.  
<sup>2</sup>A handy desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://www.uicc.org>.  
<sup>3</sup>For classification, the plane projecting between the bed of the gallbladder and the inferior vena cava divides the liver in two lobes.

Gambar 6. Sistem staging HCC menurut TNM sistem WHO<sup>1</sup>

Grading HCC dapat menggunakan Grading Edmonson and Steiner dimana HCC dibagi menjadi 4 grading, yaitu:

Grade I (Well differentiated): sel-sel tumor hepatositik berukuran kecil tersusun trabekular; Grade II (Moderately differentiated): sel-sel tumor berukuran lebih besar dengan inti abnormal dan sitoplasma eosinofilik; struktur pseudoglandular dapat terlihat; Grade III (Poorly differentiated): Lebih sering tumor giant cell; Grade IV (Undifferentiated) : sel-sel tumor yang poorly differentiated dengan inti hiperkromatik, sitoplasma sedikit dan hilangnya arsitektur trabekular.[2] Merujuk pada sistem grading ini, maka kasus ini masuk pada grade II. [2]

Pewarnaan imunohistokimia Hep-Par1, Glypican-3, CAM5.2 (keratin 8 dan 18). Pewarnaan AFP sangat spesifik namun insensitif. Pola kanalikular dapat dilihat dengan pewarnaan CEA dan CD10 sedangkan kapilarisasi sinusoidal ditunjukkan dengan CD34. [2] [6]

Diagnosis banding dari HCC dan cara membedakannya dapat dilihat pada tabel berikut.[2]

Tabel 1. Diagnosis banding HCC

Diagnosis Banding	Ciri-ciri
Cholangiocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mucicarmine (+); mengekspresikan CK7, CK19, CA19-9</li> <li>Stroma desmoplastik</li> </ul>
Metastatic neuroendocrine tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stroma kolagenus menonjol, terwarnai positif untuk marker neuroendokrin</li> </ul>
Metastatic Adenocarcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mucicarmine (+), MOC3(+)</li> </ul>
Angiomyolipoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terdapat jaringan lemak dan arteri muskularis</li> <li>HMB-45, Hep-Par1(-)</li> </ul>
Renal Cell Carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hep-Par1 (-), pax-2 (+), pax-8 (+)</li> </ul>
Hepatic Adenoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tidak ada sirosis, ketebalan trabekular 2-3 sel.</li> </ul>
Regeneratif nodul pada sirosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Benign, tidak terdapat pola pertumbuhan atau pseudoglandular.</li> <li>Retikulin intak</li> <li>Terdapat portal tract pada nodul.</li> </ul>
Nodul displastik pada sirosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terdapat atipia atau kelainan struktural yang ringan</li> <li>Retikulin intak</li> </ul>

Penanganan HCC dapat berupa pembedahan, jika fungsi hepar mencukupi. Transplantasi menjadi pilihan jika pasien memenuhi "Milan Criteria" dimana jika tumor soliter <5 cm, atau kurang dari 4 tumor, tidak ada yang ukurannya melebihi 3 cm. Obat-obatan seperti sorafenib/ tyrosine kinase inhibitor telah dibuktikan setidaknya cukup efektif pada kasus-kasus lanjut. Terapi ablasi seperti ablasi microwave maupun radiofrequency atau injeksi ethanol perkutaneus merupakan pilihan untuk tumor-tumor yang berukuran kecil. Embolisasi angiografis pada arteri hepatica dan mengakibatkan infark pada tumor dan memperpanjang ketahanan hidup.[1][2] Pada kasus ini dilakukan pembedahan disebabkan fungsi hati masih menunjukkan peningkatan yang tidak signifikan.

Prognosis HCC untuk ketahanan hidup 5 tahun mencapai 10-50% untuk tumor berukuran < 5 cm. Prognosis lebih baik untuk tumor-tumor soliter, tanpa sirosis, tanpa invasi vaskular dan grade rendah (1-2). Pada kasus ini ukuran tumor > 5 cm dan sudah terdapat invasi vaskular, menunjukkan prognosis yang lebih buruk.

#### 4. Kesimpulan

Dilaporkan seorang wanita, 68 tahun dengan sirosis hepatitis dengan hepatocellular carcinoma pola trabekular. Usia tua dengan demografi Asia yang merupakan daerah insidensi tinggi untuk HCC usia muda tidak cocok untuk epidemiologi kasus ini. Sangat disayangkan tidak terdapat riwayat atau pemeriksaan hepatitis maupun penyakit lain yang dapat menentukan etiologi dari tumor ini pada kasus ini, ketelitian klinisi dalam pemeriksaan penunjang sangat menentukan kemajuan penatalaksanaan, prognosis dan data epidemiologi yang lebih akurat.

#### Referensi

- [1] Hamilton SR and Aaltonen LA (Editors). *Pathology and genetics of tumor of the digestive system*. France: Lyon IARC: 2000. p. 157-172
- [2] Misradji J, Yerian L, Deshpande V, Kim, GE, MIno-Kenidson M, Kakar S, et al. *Diagnostic pathology hepatobiliary and pancreatic*. Canada: Amirys:2011
- [3] Stuart KE et al: *Hepatocellular carcinoma in United States. Prognostic features, treatment outcome and survival*. *Cancer*.77(11):2217-22,1996
- [4] kassianidesC et al: *The clinical manifestation and natural history of hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterol Clin North Am*.16(4):553-62,1987
- [5] Craig JR et al: *Fibrolamellar carcinoma of the liver a case of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features*.*Cancer*.46(2):372-9,1980
- [6] Hurlimann J et al: *Immunohistochemistry in the differential diagnosis of liver carcinomas*. *Am J Surg Pathol* 15(3):280-8,1991