

Telaah Retrospektif Karsinoma Sel Hati Subtipe Sel Jernih : Penelitian Pendahuluan dengan Fokus pada Profil Klinis dan Ekspresi Beta-catenin

**Ignasia Andhini
Retnowulan, Ening
Krisnuhoni, Nur Rahadiani,
Diah Rini Handjari, Marini
Stephanie**

*Departemen Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Indonesia
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo,
Jakarta, Indonesia.*

ABSTRAK

Karsinoma sel hati (KSH) merupakan tumor ganas epitelial dengan gambaran diferensiasi sel-sel hepatosit. KSH subtipe sel jernih merupakan salah satu subtipe KSH yang memiliki prognosis baik. Penelitian mengenai profil klinis dilakukan untuk menghasilkan data dasar bagi acuan penelitian lanjutan. Penelitian ini menggunakan desain studi potong lintang dengan data tahun 2013-2018. Data diperoleh dari arsip departemen Patologi Anatomi rumah sakit rujukan nasional RSUPN Cipto Mangunkusumo. Terdapat 11 kasus KSH dengan subtipe sel jernih. Usia rata rata sampel adalah 58.45 tahun dengan standar deviasi 19,71. Rasio laki-laki : perempuan adalah 2,6:1. Derajat diferensiasi baik-sedang 9 (81,8%) dan sisanya buruk. Indeks mitosis $\geq 5/10$ lpb sebanyak 8 (72,7%) dan sisanya 0-5/10 lpb. Lokasi segmen hati yang paling sering ialah segmen VI, dengan 4 kasus (66,67%). KSH subtipe sel jernih merupakan kasus yang jarang. Kasus KSS tipe sel jernih memiliki predominasi pada laki laki, derajat diferensiasi baik-sedang, indeks mitosis tinggi, dan ekspresi beta-catenin negatif.

Kata kunci: karsinoma sel hati, sel jernih, derajat diferensiasi, indeks mitosis, beta-catenin

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is malignancy with tumor cells showing morphology as hepatocellular differentiation. Clear cell HCC (CC-HCC) comprises good prognosis. Study in clinicopathological profile of CC-HCC is needed for further advanced study. This cross sectional retrospective study was performed in national referral hospital using data from 2013-2018. Data was obtained from department of anatomical pathology. There are 11 cases of CC-HCC found. Mean age is 58.45 years old with standard deviation of 19.71. Male to female ratio is 2.6:1. We reported 9 cases (81.8%) of well differentiated CC-HCC, 8 cases (72.7%) of high mitotic index with $\geq 5/10$ hpf, and the most frequent liver segment origin is the sixth segment. CC-HCC is relatively rare sub-type of HCC and is predominates in male, has well differentiation, high mitotic index, and negative beta-catenin expression.

Key words: hepatocellular carcinoma, clear cell, differentiation, mitotic index, beta-catenin

PENDAHULUAN

Karsinoma sel hati (KSH) merupakan tumor ganas epitelial dengan gambaran diferensiasi sel-sel hepatosit¹. Studi epidemiologi menunjukkan KSH menyumbang angka yang tinggi pada kematian akibat keganasan di dunia, tertinggi di Asia Timur dan Afrika.^{1,2} Indonesia dengan insidensi KSH 12,4 per 100.000 per tahun memiliki angka mortalitas 7,6 per 100.000.³ Kendati pendekatan diagnosis KSH dengan modalitas radiologi telah menggeser peran biopsi histopatologi untuk kasus tertentu,^{1,4-6} pemeriksaan biopsi

masih dipergunakan untuk keperluan diagnosis pada gambaran radiologi yang tidak khas.⁷

KSH subtipe sel jernih memiliki frekuensi kasus sebesar 3-7% dari total kasus KSH, namun KSH subtipe sel jernih dengan komponen sel jernih $\geq 80\%$ sangatlah jarang sehingga perlu dibedakan dengan karsinoma sel jernih dari organ lain.⁸ Subtipe sel jernih dilaporkan memiliki prognosis yang baik sejalan dengan semakin besar komponen sel jernihnya. Sheng *et al* melaporkan kasus KSH dengan subtipe sel jernih yang memiliki komponen sel jernih $>70\%$ memiliki angka kesintasan yang lebih panjang.⁹ Beta-catenin merupakan protein multifungsi yang dikode oleh gen CTNNB1 yang dapat ditemukan pada 3 kompartemen sel, yaitu di membran sel, sitoplasma dan inti. Jalur Wnt/beta-catenin meregulasi proses seluler yang terkait inisiasi, pertumbuhan, *survival*, migrasi, diferensiasi, dan apoptosis. Delesi dan mutasi *missense* di ekson 3 pada gen CTNNB1 merupakan kelainan genetik yang umum ditemukan pada KSH (20-40%). Calderaro melaporkan bahwa KSH dengan mutasi beta-catenin memiliki diferensiasi yang baik.¹⁰

Penelitian retrospektif ini dilakukan untuk melihat profil klinis dan patologi serta ekspresi beta-catenin pada karsinoma sel hati subtipe sel jernih, sebagai data dasar bagi acuan penelitian lanjutan seperti kesintasan pasien KSH dengan berbagai sub-tipe histologi di Indonesia.

METODE

Penelitian ini bersifat retrospektif dengan desain studi potong lintang. Data diperoleh dari arsip Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2013-2018. Pengambilan data dilakukan secara total sampling karena subtipe sel jernih tergolong kasus jarang. Kriteria eligibilitas sampel adalah kasus dengan diagnosis International Classification of Disease for Oncology (ICD-O) dengan kode topografi C22.0 dan kode morfologi M8170/3 yang menggambarkan KSH. Kasus KSH dengan subtipe sel jernih diinklusi. KSH subtipe sel jernih apabila ditemukan komponen sel jernih minimal 20%. Kasus biopsi, slide yang tidak representatif, kasus non-KSH, maupun KSH dengan sub-tipe histologi lainnya dieksklusi. Sampel kemudian dicari formulir dan slide dengan pewarnaan Hematoxilin Eosin (HE). Kasus kemudian dipulas imunohistokimia (IHK) dengan antibodi primer anti beta-catenin (BD Transduction Laboratories, San Jose, CA) dengan dilusi 1:100 selama satu

jam di suhu ruang. Data klinis pasien diambil dari rekam medis.

Variabel yang dilaporkan dalam penelitian ini ialah; jumlah kasus, persentase komponen sel jernih, usia, jenis kelamin, derajat diferensiasi, indeks mitosis, lokasi segmen di hati dan ekspresi beta-catenin. Derajat diferensiasi didasarkan pada definisi WHO 2019 di mana berdiferensiasi baik-sedang bila gambaran tumor menunjukkan pleomorfisme inti dengan struktur trabekular/pseudoglandular. Derajat diferensiasi buruk bila sel tumor berinti pleomorfik dengan derajat atipia keras, sebagian dengan gambaran anaplasia, dan ditemukan sel datia tumor, dengan struktur solid.⁸ Indeks mitosis merupakan jumlah mitosis per 10 lapang pandang besar (400x) pada area dengan jumlah mitosis tertinggi, dikelompokkan menjadi 0-4/10 lpb dan $>4/10$ lpb.⁹ Lokasi segmen di hati ialah lokasi tumor berdasarkan anatomi hati, dikelompokkan menjadi segmen I-VIII. Ekpresi beta-catenin dikatakan positif jika terpulas coklat pada inti sel tumor dengan/tanpa terpulas coklat di sitoplasma pada $\geq 20\%$ sel tumor.

Data diolah menggunakan perangkat lunak SPSS versi 20 dengan uji statistik univariat. Data numerik diuji normalitas distribusinya, dan disajikan dalam bentuk rerata (standar deviasi) jika data berdistribusi normal, atau median (min-maks) jika data tidak berdistribusi normal. Pada penelitian ini, data usia berdistribusi normal, sedangkan data persentase komponen sel jernih tidak berdistribusi normal. Data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan proporsi.

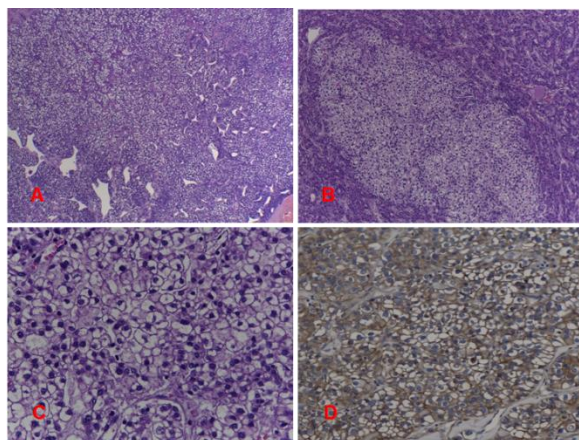
HASIL

Sebanyak 11 kasus KSH subtipe sel jernih dilaporkan. Hasil penelitian ditampilkan pada Tabel 1. Rerata usia pasien dengan kasus KSH subtipe sel jernih ialah 58,45 tahun, dengan proporsi terbanyak ialah laki laki (72,7%). Persentase komponen sel jernih memiliki median 20%, dengan nilai persentase komponen terkecil 20% dan terbesar 80%. Indeks mitosis pada kasus KSH subtipe sel jernih mayoritas tinggi, $\geq 5/10$ lpb (72,7%). Lokasi segmen hati yang paling sering ditemukan KSH subtipe sel jernih pada penelitian ini ialah segmen VI (66,67%). Mayoritas ekspresi beta-catenin pada kasus KSH subtipe sel jernih ialah negatif (90,9%). Beberapa gambaran histomorfologi KSH subtipe sel jernih dapat kami peroleh dan dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1. Profil Klinis dan Patologi Karsinoma Sel Hati subtipe Sel Jernih.

Profil Klinis dan Patologi	Rerata median (SD)/ (min-maks)/n (%)
Usia (tahun, n=11)	
Rerata (SD)	58.45 (19.71)
Jenis kelamin (n=11)	
Laki-laki, n (%)	8 (72,7)
Perempuan, n (%)	3 (27,3)
Persentase komponen sel jernih (n=11)	
Median (min-maks)	20 (20-80)
Derajat diferensiasi (n=11)	
Baik-sedang, n (%)	9 (81,8)
Buruk, n (%)	2 (18,2)
Indeks mitosis (n=11)	
0-5/10 lpb, n (%)	3 (27,3)
≥5/10 lpb, n (%)	8 (72,7)
Lokasi segmen hati (n=7)	
Segmen I, n (%)	0 (0)
Segmen II, n (%)	0 (0)
Segmen III, n (%)	0 (0)
Segmen IV, n (%)	0 (0)
Segmen V, n (%)	0 (0)
Segmen VI, n (%)	4 (66,67)
Segmen VII, n (%)	1 (16,67)
Segmen VIII, n (%)	0 (0)
Segmen multipel, n (%)*	2 (33,34)
β-catenin (n=11)	
Positif, n (%)	1 (9,09)
Negatif, n (%)	10 (90,90)

SD: standar deviasi, *pada dua sampel kasus, tumor ditemukan pada >1 segmen hati; segmen V, VI, VII dan segmen IV, V.



Gambar 1. Gambaran KSH subtipe sel jernih. A. Massa tumor tersusun solid trabekular (HE, pembesaran 40x). B. Kelompokan massa tumor dengan morfologi sel jernih diantara massa tumor dengan morfologi klasik (HE, pembesaran 100x). C. Sel tumor dengan dengan inti bulat/oval, hiperkromatik dan sitoplasma lebar jernih (HE, pembesaran 400x). D. Massa tumor dengan ekspresi beta-catenin positif di inti. (IHK, pembesaran 400x).

DISKUSI

KSH merupakan penyakit kompleks dengan kemungkinan etiologi yang bervariasi serta berhubungan dengan berbagai faktor resiko dan kofaktor. Penelitian oleh Seung Ha dkk di Jepang menunjukkan perbandingan kejadian KSH subtipe sel jernih pada laki laki dan perempuan ialah 2,3:1.¹¹ Hal ini mendukung temuan pada penelitian kami. Berbeda dengan hasil tersebut, penelitian oleh Vivian Lee dkk¹² dan tulisan Arthur Zimmermann dkk¹³ di Amerika Serikat dan Swiss menunjukkan predominansi pada perempuan. Hal ini dapat terjadi karena perbedaan geografis dan sosiodemografis warganya.

Dikatakan bahwa KSH subtipe sel jernih memiliki diferensiasi yang lebih baik dan prognosis yang baik.^{8,9} Pada penelitian Sheng et al melaporkan bahwa KSH dengan komponen sel jernih >70% memiliki kesintasan yang panjang.⁹ Pada penelitian kami, ditemukan 2 kasus yang memiliki komponen sel jernih yang lebih dari 70% dan keduanya menunjukkan diferensiasi sedang. Kendati demikian, masih terdapat kontradiksi mengenai derajat diferensiasi pada KSH subtipe sel jernih. Penelitian oleh Julien Calderaro dkk menunjukkan KSH subtipe sel jernih memiliki diferensiasi yang buruk.¹⁰ Perbedaan ini dapat disebabkan oleh adanya perbedaan dalam hal ukuran tumor, staging, invasi limfo-vaskular yang belum disertakan sebagai variabel perancu pada penelitian ini. Penelitian lebih lanjut mengenai hal ini perlu dilakukan.

Pada penelitian ini, 72,7% kasus memiliki indeks mitosis yang tinggi, dengan komponen sel jernih >70% memiliki indeks mitosis >5. Pada penelitian oleh Sang Yun dkk, rerata indeks mitosis pasien dengan KSH ialah 7,75/10 lpb.¹⁴ Pada penelitian tersebut juga dijelaskan bahwa indeks mitosis memiliki kemampuan prognostik luaran pasien KSH. Pasien KSH dengan subtipe apapun memiliki prognosis kesintasan yang buruk jika memiliki indeks mitosis yang tinggi.¹¹ Penelitian lanjutan mengenai berbagai faktor prognosis KSH subtipe sel jernih perlu dilakukan.

Calderaro melaporkan bahwa KSH dengan mutasi beta catenin memiliki diferensiasi yang buruk.¹⁰ Sedangkan pada penelitian kami didapatkan hanya 1 kasus tipe sel jernih yang menunjukkan ekspresi beta catenin dan sel tumor menunjukkan diferensiasi sedang. Dasar molekuler dalam karsinogenesis KSH belum banyak diidentifikasi. Tinjauan pustaka oleh Ahmed Khalaf dkk menyebutkan, jaras signaling molekuler yang kemungkinan berperan dalam

patogenesis KSH adalah jaras Wnt/ β -catenin. Jaras tersebut paling sering diaktivasi.¹⁵ Beta-catenin merupakan salah satu bagian dari jaras signaling Wnt yang memiliki peran penting dalam pembentukan dan diferensiasi banyak jaringan. Aktivasi jaras yang tidak tepat dicurigai menjadi penyebab karsinogenesis.¹⁶ Sebuah meta analisis oleh Jiang Chen menunjukkan ekspresi beta-catenin di inti sel atau sitoplasma sel berhubungan dengan prognosis dan luaran klinis yang buruk.¹⁷ Pada penelitian ini, ekspresi beta-catenin positif hanya pada 1 kasus (9,09%), termasuk rendah jika dibandingkan dengan ekspresi beta-catenin positif pada KSH sebanyak 78% dalam hasil penelitian Liem Tien.¹⁶

Penelitian ini, meskipun jumlah kasusnya sedikit, namun tetap dirasakan dapat memberi sumbangan informasi baru dalam ranah penelitian mengenai KSH.

KESIMPULAN

Karsinoma sel hati subtipe sel jernih merupakan kasus yang jarang terutama yang memiliki komponen sel jernih diatas 70%. Kasus KSS tipe sel jernih pada penelitian ini menunjukkan predominansi pada laki laki, derajat diferensiasi baik-sedang, indeks mitosis tinggi, serta dominasi ekspresi beta-catenin negatif. Diperlukan penelitian lanjutan yang mengkaitkan dengan dengan berbagai faktor prognostik dari KSH serta angka kesintasan pada jumlah kasus yang lebih banyak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Theise ND, Curado MPF, S., Hytiroglou P, *et al.* Hepatocellular carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010:205-16.
2. Johnson P. The Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. In: Cross T, Palmer D, eds. Liver Cancers. Switzerland: Springer; 2019:3-11.
3. Kementerian Kesehatan RI. Hari Kanker Sedunia 2019. 2019; <http://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>. Diunduh pada 13 Juni 2019.
4. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, *et al.* [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH]. *Med Clin.* 2016;146(11):511 e511-511 e522.
5. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR.* 2002;13(9 Pt 2):S169-71.
6. Rastogi A. Changing role of histopathology in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology.* 2018;24(35):4000-13.
7. Group ILCS. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Karsinoma Sel Hati. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. 2017.
8. Torbenson MS, Ng IO, Park YN, Roncalli M, Sakamoto M. Hepatocellular Carcinoma. In: Paradis V, Fukayama M, Park YN, Schirmacher P, eds. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th edition ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
9. Sheng-Pu J, Qiang L, Hui D. Therapy and prognostic features of rimary clear cell carcinoma of the liver. *World J Gastroenterol.* 2010 Feb 14;16(6):764-769
10. Yang SH, Watanabe J, Nakashima O, Kojiro. Clinicopathologic study on clear cell hepatocellular carcinoma. *Pathology International.* 1996;46(7):503-9.
11. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouze E, Blanc JF, *et al.* Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *Journal of Hepatology.* 2017;67:727-38
12. Vivian L, Nadeem T, Marie B. Clarity on clear cell hepatocellular carcinoma: A rare occurrence in an individual with chronic hepatitis C without cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology.* 2018;113:S1296-S1297.
13. Zimmermann A. Clear Cell Hepatocellular Carcinoma and Related Tumors. In: Tumors and Tumor-Like Lesions of the Hepatobiliary Tract. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26956-6_9
14. Ha SY, Choi M, Lee T, Park CK. The Prognostic Role of Mitotic Index in Hepatocellular Carcinoma Patients after Curative Hepatectomy. *Cancer Res Treat.* 2016;48(1):180-9.
15. Khalaf AM, Fuentes D, Morshid AI, Burke MR, Kaseb AO, Hassan M, Hazle JD, Elsayes KM. Role of Wnt/ β -catenin signaling

- in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance. *J Hepatocell Carcinoma*. 2018;5:61-73.
16. Tien MT, Ito M, Nakao M, Niino D, Serik M, Nakashima M, Yang-Wen C, Yatsuhashi H, Ishibasi H. Expression of β -catenin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005 Apr 28;11(16):2398-2401.
17. Chen J, Liu J, Jin R, Shen J, Liang Y, Ma R, Lin H, Liang X, Yu H, Cai X. Cytoplasmic and/or Nuclear Expression of β -Catenin Correlate with Poor Prognosis and Unfavorable Clinicopathological Factors in Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Plos One*. 2014 Nov;9(11):e111885.