

Tinjauan Pustaka

Peran Program Cell Death Protein-1 (Pd-1) Dan Program Cell Death Ligand-1 (Pd-L1) pada Hepatocellular Carcinoma

Arianto Salim,¹ Supri Irianti Handayani,² Marini Stephanie,²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis

²Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta

Penulis korespondensi: Dra. Supri Irianti Handayani, M.Biomed
Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta

Abstrak

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan keganasan primer pada hepar yang tersusun atas sel epitel yang menunjukkan adanya diferensiasi sel hepar. Keganasan ini menempati peringkat ke 3 dalam penyebab kematian karena kanker di dunia dengan 768.793 kasus kematian (7.7%). Sel yang bekerja untuk membunuh sel kanker adalah *cytotoxic T cell* dan *NK cell*. *Programmed cell death protein 1* (PD-1) merupakan faktor immunosupresi yang jika berikatan dengan *Programmed cell death ligand 1* (PD-L1) di sel tumor dapat menekan proliferasi dan aktivasi sel T. Saat ini, terapi lini pertama untuk HCC stadium lanjut dapat menggunakan *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) seperti sorafenib. Namun pengobatan ini tidak responsif pada beberapa pasien sehingga dikembangkan alternatif lain, yaitu dengan *immune checkpoint inhibitors* (ICIs), seperti nivolumab (PD-1 inhibitor) dan atezolizumab (PD-L1 inhibitor).

Kata kunci: *Hepatocellular carcinoma, programmed cell death protein 1, programmed cell death ligand 1, immune checkpoint inhibitors.*

PENDAHULUAN

Hepatocellular carcinoma (HCC) adalah keganasan primer pada hepar yang tersusun atas sel-sel epitelial yang menunjukkan adanya diferensiasi sel hepar.^{1,2} Tahun 2020, kanker hepar merupakan peringkat ketiga dalam penyebab kematian karena kanker di dunia, dengan 830.180 kasus kematian (8.3%).³ Tujuh puluh lima persen dari seluruh kanker primer hepar merupakan HCC.⁴ Tingkat mortalitas akibat kanker hepar mencapai 4% di benua Eropa, 9.4% di benua Afrika dan 10.5% di benua Asia. Di negara-negara bagian Asia Barat, kematian yang diakibatkan kanker hepar mencapai 4.5%, di Asia Timur mencapai 12,4% dan di Asia Tenggara mencapai 13.9%. Tingkat mortalitas yang disebabkan kanker hepar di Malaysia mencapai 6.9% dan di Indonesia mencapai 8.9%.⁵

Terbentuknya HCC dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, seperti sirosis, infeksi hepatitis B dan C yang kronis, penyakit hepar yang disebabkan oleh alkohol, sindrom metabolik, serta beberapa kelainan seperti hemokromatosis hereditas dan lainnya.⁶ Hepatitis B dan hepatitis C merupakan penyebab yang paling banyak ditemukan pada pasien HCC dengan riwayat sirosis.^{6,7}

Gejala pasien dengan HCC biasanya disebabkan karena adanya perkembangan dari penyakit yang berat. Pada 90-95% pasien memiliki gejala seperti nyeri abdomen kuadran kanan atas, massa yang dapat di palpasi, dan berat badan berkurang. Gejala lain yang dapat muncul seperti *jaundice*, anasarka, asites, perdarahan viseral, diare, dan lainnya. Pada pasien yang tidak sirosis, temuan pemeriksaan fisik dapat berupa distensi abdomen, anoreksia, hepatomegali, *wasting*, dan nyeri abdomen kuadran kanan atas.⁸

Selain disregulasi gen yang disebabkan oleh faktor risiko, perkembangan HCC juga dipengaruhi oleh *tumor microenvironment*. *Tumor microenvironment* pada HCC meliputi *immune cell subsets*, lingkungan sitokin, dan ekstraselular matriks yang menyebabkan pertumbuhan tumor. *Hepatocellular carcinoma* dapat menghindari respon imun melalui ekspresi abnormal dan kegagalan pengenalan antigen tumor. Sel yang bekerja untuk membunuh sel tumor adalah *cytotoxic T cell* dan *NK cell*. *Programmed cell death protein 1* (PD-1) merupakan faktor immunosupresi yang terdapat pada permukaan sel T. *Programmed cell death ligand 1* (PD-L1) diekspresikan secara berlebihan pada permukaan sel tumor ganas dan dapat berikatan dengan PD-1 untuk menghambat proliferasi dan aktivasi sel T sehingga menyebabkan terjadinya *immune escape*.⁹

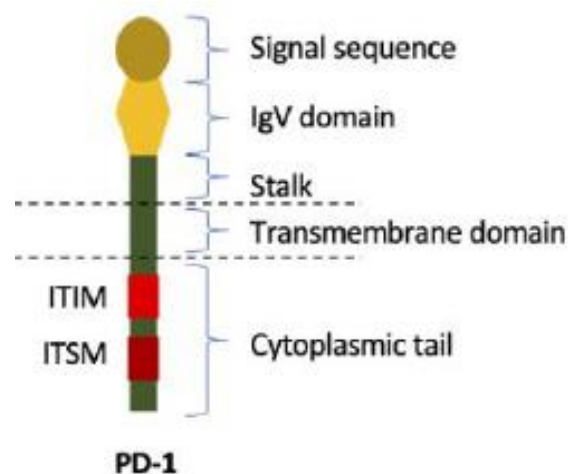
Saat ini terdapat beberapa pilihan terapi yang dapat digunakan untuk mengatasi HCC. Tatalaksana yang dapat dilakukan untuk HCC tahap awal atau mencegah adalah ablasi untuk menginduksi nekrosis tumor dengan energi termal, reseksi hepar atau dengan transplantasi hepar.¹⁰ Pilihan terapi HCC tahap lanjut yang dapat digunakan adalah dengan imunoterapi seperti menggunakan sorafenib atau lenvatinib yang merupakan *tyrosine kinase inhibitor*, namun tidak semua pasien menunjukkan respon terhadap terapi sorafenib.^{10,11} *Immune checkpoint inhibitors* (ICIs) merupakan alternatif yang sedang direncanakan untuk mengatasi masalah tersebut.¹² Dengan demikian, tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui mengenai peran PD-1/PD-L1 pada HCC.

PD-1/PD-L1 pada HCC

1. Struktur *programmed cell death protein 1* dan *Programmed cell death ligand 1*.

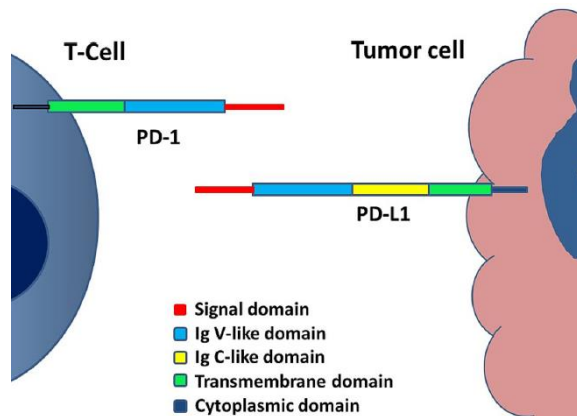
Sel tumor malignan memiliki berbagai cara untuk mensupresi sistem imun agar dapat bertahan dari imunitas antitumor.¹³ *Immune checkpoint pathway* terdiri dari *membrane-bound molecule programmed death protein 1* (PD-1) dan ligannya PD-L1. Kedua molekul ini bekerja sebagai signal regulator negatif yang berfungsi untuk menghambat proliferasi dan fungsi dari sel T serta melumpuhkan respon imun antitumor.¹⁴

PD-1, yang dikode dengan *Pdcd1* dan terletak di kromosom 2 (2q37), merupakan 55kDa dari 288 asam amino, yang tersusun dari *N-terminal IgV like domain* yang juga memiliki *signal sequence*, *20 amino-acid stalk*, *transmembrane domain*, dan *95 amino-acid intracytoplasmic domain* yang mengandung dua *tyrosine based signaling motifs*.^{15,16} PD-1 memiliki lima ekson, ekson 1 mengkode *signal sequence*, ekson 2 mengkode *IgV-like domain*, ekson 3 mengkode *stalk* dan *transmembrane domain*, ekson 4 dan 5 mengkode *cytoplasmic domain* yang mengandung *Immunoreceptor Tyrosine Based Inhibitory Motif* (ITIM) dan *Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif* (ITSM).¹⁷



Gambar 1. Struktur dari PD-1.¹⁵

Domain intraselular PD-1 memiliki satu *N-terminal sequence* yang merupakan *Immunoreceptor Tyrosine Based Inhibitory Motif* (ITIM) dan satu *C terminal sequence* membentuk *Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif* (ITSM). Rekrutmen SH2 oleh fosforilasi ITSM mengakibatkan inhibisi fungsi yang berhubungan dengan PD-1.¹⁵ PD-L1 merupakan 33kDa *type 1 transmembrane protein* yang terdiri dari 290 asam amino yang berasal dari protein B7.^{18,19} Struktur PD-L1 terdiri dari dua domain ekstraselular, yaitu *IgV-like* dan *IgC-like domain*, *transmembrane domain*, dan *cytoplasmic domain*.¹⁸ Ikatan antara PD-1 dengan PD-L1 dapat menyebabkan inhibisi proliferasi sel T, produksi sitokin, dan aktivitas sitokin sehingga dapat menekan respon sistem imun tubuh.¹⁹



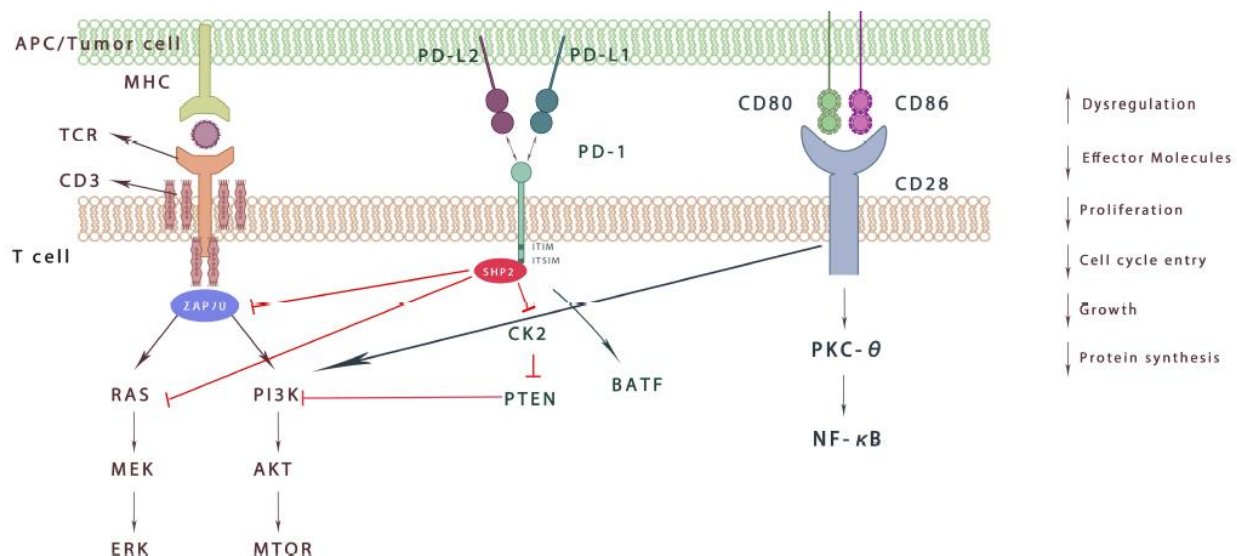
Gambar 2. Struktur PD-L1.¹⁸

2. PD-1/PD-L1 pathway pada HCC

PD-1 merupakan molekul *immune checkpoint* yang berasal dari keluarga CD28 yang memiliki peran untuk mengurangi aktivitas sel T saat respon imun dan mencegah cedera karena autoimun dengan berikatan dengan ligannya, yaitu PD-L1 dan PD-L2. Hal ini berfungsi untuk mencegah stimulus signal dari *T cell receptor* (TCR). PD-1 diekspresikan pada sel

imun yang bervariasi, seperti activated sel T, sel B, *NK cells*, dan sel dendritik. PD-L1 diekspresikan di sel tumor dan *antigen presenting cells* (APCs). PD-L2 diekspresikan pada sel dendritik dan makrofag. Pada keadaan infeksi kronik, paparan antigen yang berkepanjangan menyebabkan ekspresi PD-1 yang permanen sehingga membatasi pembersihan patogen yang dimediasi oleh sel imun.⁹

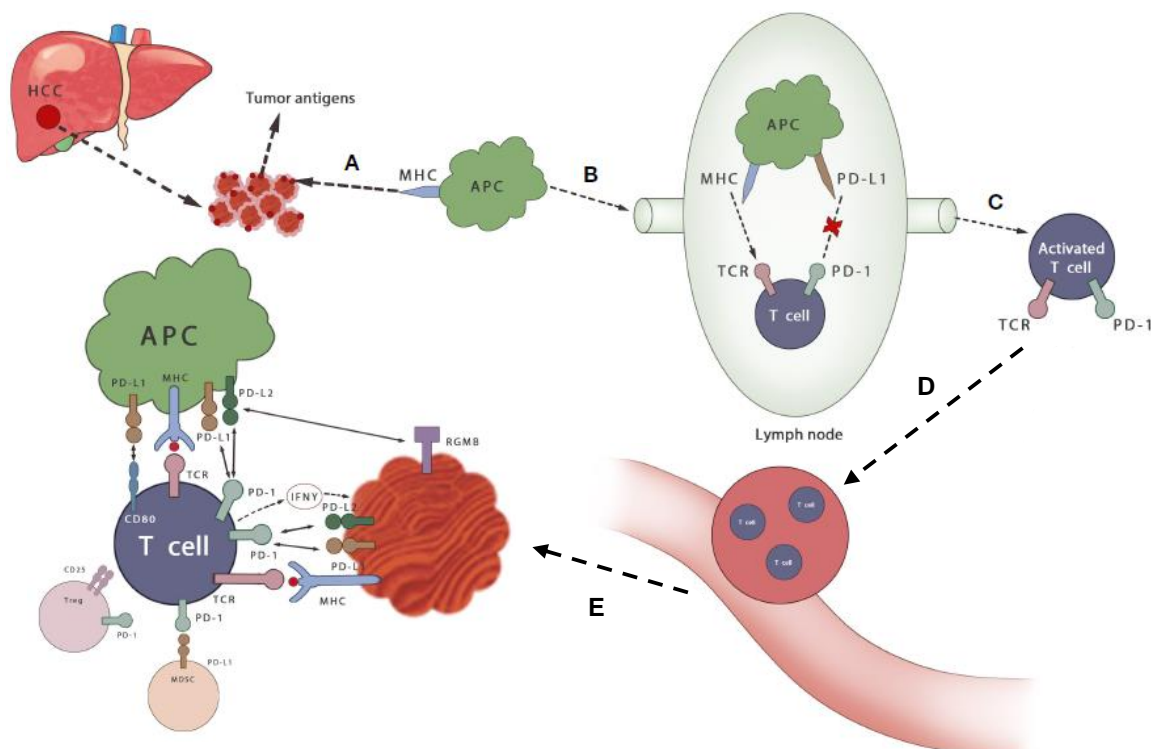
PD-1 memiliki dua struktural motif di domain intraselulernya, yaitu ITIM dan ITSM. Saat PD-1 berikatan dengan ligannya, ITSM akan terfosforilasi dan mengaktifkan *intracellular pathways* untuk meningkatkan aktivitas imunosupresinya.⁹ C-terminal ITSM pada sel T merekrut SHP-2 sehingga menyebabkan gangguan fosforilasi ZAP70.^{9,15} Gangguan fosforilasi menyebabkan penurunan *RAS-MEK-ERK/PI3K-AKT-MTOR pathway*. Efek dari penurunan *RAS-MEK-ERK/PI3K-AKT-MTOR pathway* adalah penurunan pembelahan sel T, penurunan pertumbuhan dari sel T, serta penurunan kemampuan proliferasi, diferensiasi, dan survival dari sel T.¹⁵



Gambar 3. Efek signaling PD-1 pada sel T.¹⁵

Pada gambar 4 menunjukkan mekanisme kerja PD-1/PD-L1 pada HCC. Saat antigen kanker dilepaskan dari sel HCC, *antigen presenting cells* (APCs) akan mengenali antigen tersebut dan menangkapnya. APC akan membawa antigen yang ditangkap ke kelenjar getah bening dan mempresentasikan antigen tersebut ke sel T imatur melalui *T cell receptor* (TCR)

sehingga mengaktifkan sel T. Sel T tersebut dapat diinhibisi oleh aksis PD-1/PD-L1. Sel T yang teraktivasi menginfiltrasi tumor dan sekresi interferon γ (IFN γ) dan menstimulasi sel kanker untuk mengekspresikan PD-L1. Ikatan PD-1/PD-L1 atau PD-L2 dapat mencegah stimulasi TCR dan menurunkan aktivitas dari sel T.⁹



Gambar 4. Mekanisme aksis PD-1/PD-L1 pada HCC.⁹

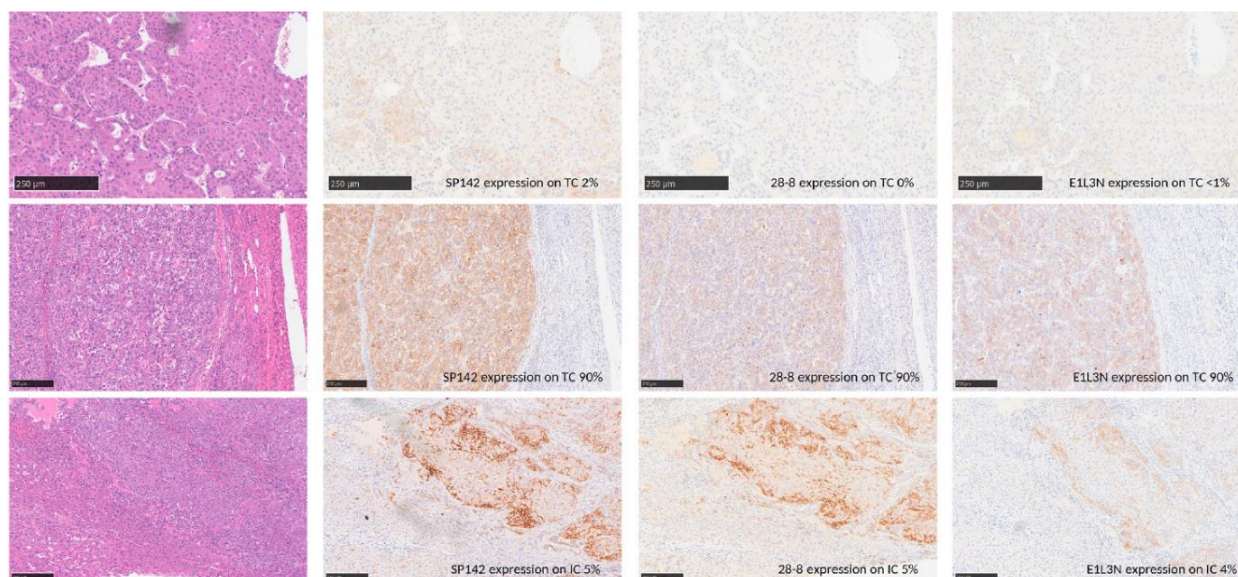
3. Biomarker pada HCC dan kaitannya dengan prognosis.

Dalam penelitiannya, Kim *et al* mengajukan penggunaan ekspresi PD-1 pada sel T CD8⁺ sebagai biomarker alternatif untuk mengidentifikasi pasien HCC yang akan merespon terhadap terapi anti-PD-1. Dalam *tumor microenvironment* nya, HCC mengandung sel T CD8⁺ dengan rentang tingkat PD-1 tinggi, menengah, dan negatif. Adanya sel T CD8⁺ dengan ekspresi PD-1 yang tinggi (PD-1^{high} CD8⁺) berhubungan dengan tingkat agresif dari sel tumor.²⁰ PD-1^{high} CD8⁺ T cells memiliki hubungan dengan fenotip tumor yang lebih agresif. Kim *et al* membagi isolated CD8⁺ TILs HCC menjadi 2 grup, yaitu grup *PD-1 high expression* dan *PD-1 low expression*. Tumor dengan PD-1^{high} CD8⁺ TILs memiliki fenotip tumor yang lebih agresif, yaitu dengan serum AFP yang tinggi, ukuran tumor yang lebih besar, terdapat invasi mikrovaskular. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran dari PD-1 sebagai marker prognostik.²⁰

Pada hepar, PD-L1 diekspresikan oleh sel kupffer, hepatosit, dan sel sinusoid hepatic. Ekspresi dari PD-L1 terlihat pada 10-20% sampel pasien dengan HCC. Overekspresi PD-L1 pada HCC berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. Kegunaan ekspresi PD-L1 sebagai

biomarker prediktif masih termasuk kontroversial. Studi prospektif HCC terbaru menunjukkan hanya menggunakan ekspresi PD-L1 untuk prediksi efikasi immune checkpoint inhibitor masih terbatas. Selain itu, nilai *cut-off* yang digunakan pada beberapa literatur masih berbeda-beda, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menentukan standar analisis PD-L1.²¹

Penggunaan PD-L1 sebagai biomarker prediktif diharapkan dapat menentukan pasien mana yang akan memberi respon terhadap monoterapi PD-1/PD-L1.²² Pasien dengan ekspresi PD-L1 lebih rendah akan diarahkan untuk mendapatkan terapi alternatif seperti imunoterapi kombinasi. FDA telah menyetujui *assay* imunohistokimia yang dapat menilai efikasi obat dan hasil pengobatan, contohnya adalah 28-8 untuk menilai nivolumab, dan SP142 untuk menilai atezolizumab. Du M *et al* melakukan penelitian retrospektif dengan membandingkan tiga antibodi anti PD-L1, yaitu SP142, 28-8, dan E1L3N. Penulis menggunakan 5% sebagai *cut-off* dari hasil imunohistokimia tersebut. Dalam penelitian tersebut, SP142 menunjukkan pewarnaan PD-L1 yang lebih kuat pada tumor cell region dan immune cell region dibandingkan dengan 28-8, dan E1L3N.²²



Gambar 5. Hasil pewarnaan hematoxylin dan eosin dan imunohistokimia.²²

HEPATOCELLULAR CARCINOMA

1. Etiologi dan Patogenesis HCC

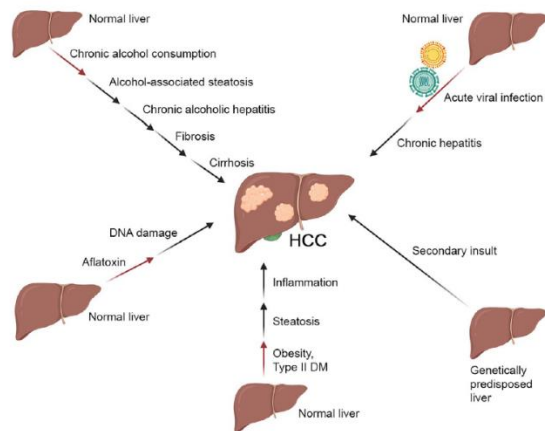
Faktor risiko tersering yang dapat menyebabkan terjadinya HCC adalah hepatitis B, hepatitis C dan konsumsi alkohol. Faktor risiko mayor lain yang berperan dalam terbentuknya HCC adalah *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), merokok, sindrom metabolik.^{6,23}

Patogenesis dari HCC merupakan serangkaian proses bertahap dengan urutan lesi yang dimulai dari infeksi yang menyebabkan kerusakan hepatosit, terjadi proses nekrosis yang diikuti dengan proliferasi hepatosit yang jika berlangsung terus menerus, maka akan menyebabkan penyakit hepar kronis. Penyakit hepar kronis ini dapat berlanjut menjadi sirosis. Pada akhirnya, akan tampak nodul hiperplastik yang kemudian diikuti dengan nodul displasia dan pada akhirnya akan menjadi HCC yang dapat diklasifikasikan menjadi *well-differentiated*, *moderate differentiated*, dan *poorly differentiated*.²⁵

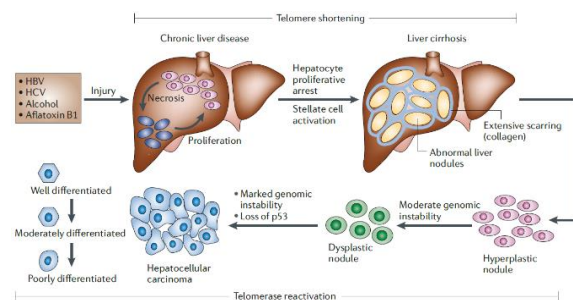
Pada pasien tanpa riwayat sirosis, HCC dapat muncul dari transformasi ganas adenoma sel hati, sebuah proliferasi monoklonal hepatosit jinak yang biasanya pada wanita muda yang menggunakan kontrasepsi oral. Berdasarkan mutasinya, adenoma terbagi menjadi mutasi pada HNF1A, CTNNB1 coding untuk β -catenin, atau mutasi pada gen yang mengaktifasi *pathway inflamasi* seperti IL6ST, FRK, STAT3, JAK1 dan GNAS. Adenoma sel hati dengan *exon 3 β -catenin-activating mutation* memiliki risiko

lebih tinggi untuk transformasi dan *TERT promoter mutation* juga terlibat dalam transformasi ganas bersamaan dengan peningkatan *global hypomethylation*, dan *chromosomal aberrations*. Perbedaan dalam tahapan terjadinya HCC pada adenoma sel hati dan sirosis adalah pada hepatosit normal, pertama terjadi aktivasi mutasi CTNNB1 dan berhubungan dengan proliferasi monoklonal yang berisiko mengalami transformasi. Hepatosit dengan sirosis, *TERT promoter mutation* terjadi lebih dulu.²⁶ HCC yang berhubungan dengan infeksi hepatitis B dapat terjadi karena protein viral seperti HBx dengan sifat onkogen atau mutagenesis insersional pada gen kanker seperti TERT, CCNE1, dan MLL4. *Adeno-associated virus type 2* (AAV2) berhubungan dengan perkembangan HCC pada hepar normal karena mutagenesis insersional pada TERT, CCNA2, CCNE1, dan KMT2B.²⁶

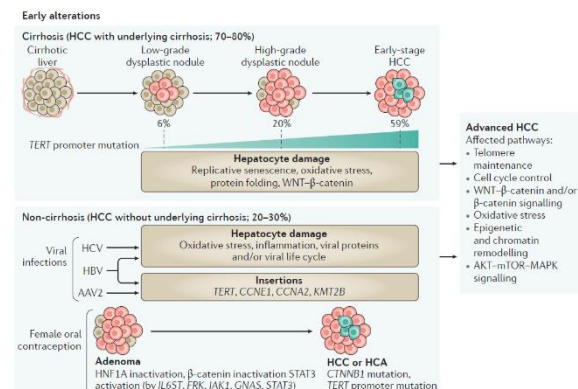
Terdapat beberapa *pathway* dan proses yang terlibat dalam perkembangan HCC. *Pathway* dan proses yang terlibat tersebut seperti mutasi promoter *telomerase reverse transcriptase* (TERT), aktivasi *WNT/ β -catenin pathway*, Inaktivasi p53, kompleks kromatin remodelling dan epigenetik regulator, aktivasi *RAS-RAF-MAPK* dan *phosphatidylinositol-3 kinase/the serine-threonine protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway* (PI3K-AKT-mTOR pathway), dan *oxydative stress pathway* yang teraktivasi secara terus menerus.²⁵



Gambar 6. Etiologi HCC.²⁴



Gambar 7. Perkembangan histopatologi dan ciri molekular pada HCC.²⁵

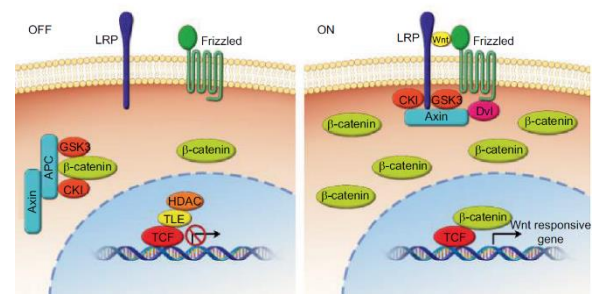


Gambar 8. Progresi HCC dan driver gene.²⁷

Mutasi TERT sering dijumpai pada kasus HCC (terjadi pada 60% kasus HCC).⁶ Pemeliharaan telomere (*telomere maintenance*) berkontribusi terhadap evasi seluler *sene-scene*.²⁷ TERT tidak terekspresikan pada hepatosit normal, tetapi terekspresikan kembali pada *low-grade dysplastic nodules*, terutama pada *high grade dysplastic nodules*.²⁷ Alterasi pada TERT merupakan mutasi somatik yang

paling sering teridentifikasi, 6% pada *low-grade dysplastic nodule*, 20% pada *high grade dysplastic nodules*, dan 60% pada HCC. Hal ini menunjukkan bahwa mutasi promoter TERT bersifat onkogenik dan pada sebagian besar kasus HCC (90%), aktivasi telomerase terjadi pada transformasi ganas dan progresi tumor.^{27,28}

WNT/β-catenin pathway aktif pada HCC karena *activating mutations* dari CTNNB1 (11%-37%), dan *inactivating mutations* / delesi dari AXIN1 (5%-15% kasus hcc) atau *adenomatous polyposis coli* (APC, pada 1%-2% kasus HCC).^{26,27} Pengikatan ligan Wnt terhadap reseptor transmembran frizzled dan *low density lipoprotein* (LDL) *receptor* menyebabkan disosiasi dari kompleks proteasome (APC protein, axin, dan *glycogen synthase kinase 3* [GSK-3]) dimana kompleks ini berperan dalam destruksi *β-catenin*. Destruksi kompleks tersebut menyebabkan akumulasi *β-catenin* di sitoplasma dan *β-catenin* akan pindah ke nukleus dan membentuk *binding complex* dengan *transcription factor* seperti *lymphoid enhancer factor/T cell factor* (LEF/TCF) *protein*. Kompleks ini kemudian akan meregulasi transkripsi gen target yang terlibat dalam proliferasi sel, migrasi, regulasi siklus sel, dan metastasis. Mutasi CTNNB1 dapat menghasilkan *β-catenin* yang resisten terhadap degradasi oleh proteasome.²⁹



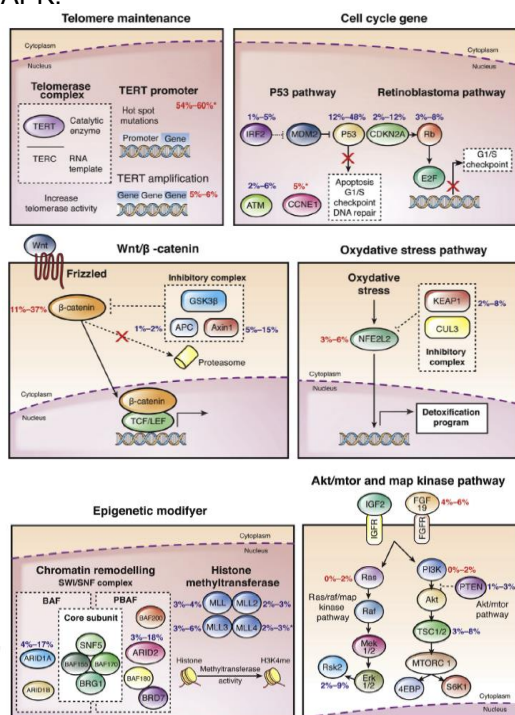
Gambar 9. Overview dari signaling Wnt/ β-catenin.²⁹

Inaktivasi p53 dan alterasi dalam siklus sel merupakan defek mayor pada HCC, terutama pada kasus yang berhubungan dengan infeksi HBV. Pasien yang terpapar aflatoxin B1 memiliki *specific TP53 mutation hotspot* (R249S). *Retinoblastoma pathway* mengontrol progresi dari fase G1 ke fase S dari siklus sel. Pada HCC, *pathway* ini tidak aktif karena delesi dari CDKN2A (2%-12%) atau adanya mutasi *retinoblastoma 1* (RB1; 3%-8%). Sebagian besar defek molekuler berhubungan dengan prognosis buruk dan berkontribusi pada fenotip yang lebih agresif.²⁷

Alterasi dari *chromatin remodelling complexes* dan *epigenetic regulator* pada HCC

biasanya meliputi mutasi pada BRG1 atau HRBM-associated factors (BAFs) dan polybromo-associated BAF (PBAF) chromatin complex, terutama AT-rich interaction domain 1A (ARID1A, 4-17% kasus HCC) dan ARID2 (3-18% kasus HCC). Mutasi juga terjadi pada histone methylation writer family (KMT2 family atau yang juga dikenal sebagai MLL); bermutasi pada 2-4% kasus HCC.²⁷

The Phosphatidylinositol -3 Kinase (PI3K)-AKT-mTOR pathway dan RAS-RAF-MAPK (MAP kinase) sering teraktivasi pada HCC. *Pathway* tersebut teraktivasi pada 5%-10% dari HCC dengan amplifikasi lokus FGF19/CCND1. *Activating mutation* dari PIK3CA (0%-2%) dan *inactivating mutation* dari tuberous sclerosis 1 (TSC1) atau TSC2 (pada 3-8% kasus HCC) dapat menyebabkan aktivasi AKT/MTOR signaling pada HCC. *Homozygous deletion* dari PTEN (yang merupakan inhibitor dari PI3K kinase) telah teridentifikasi pada 1%-3% kasus HCC. Mutasi pada ribosomal protein S6 kinase (RPS6KA3) yang menyebabkan inaktivasi ribosomal protein S6 kinase $\alpha 3$ (juga dikenal sebagai RSK2; 5-9% pada kasus HCC). Hal ini dapat menyebabkan aktivasi dari signaling RAS-MAPK.^{26,27}



Gambar 10. Genetic lanscape dari HCC.²⁶

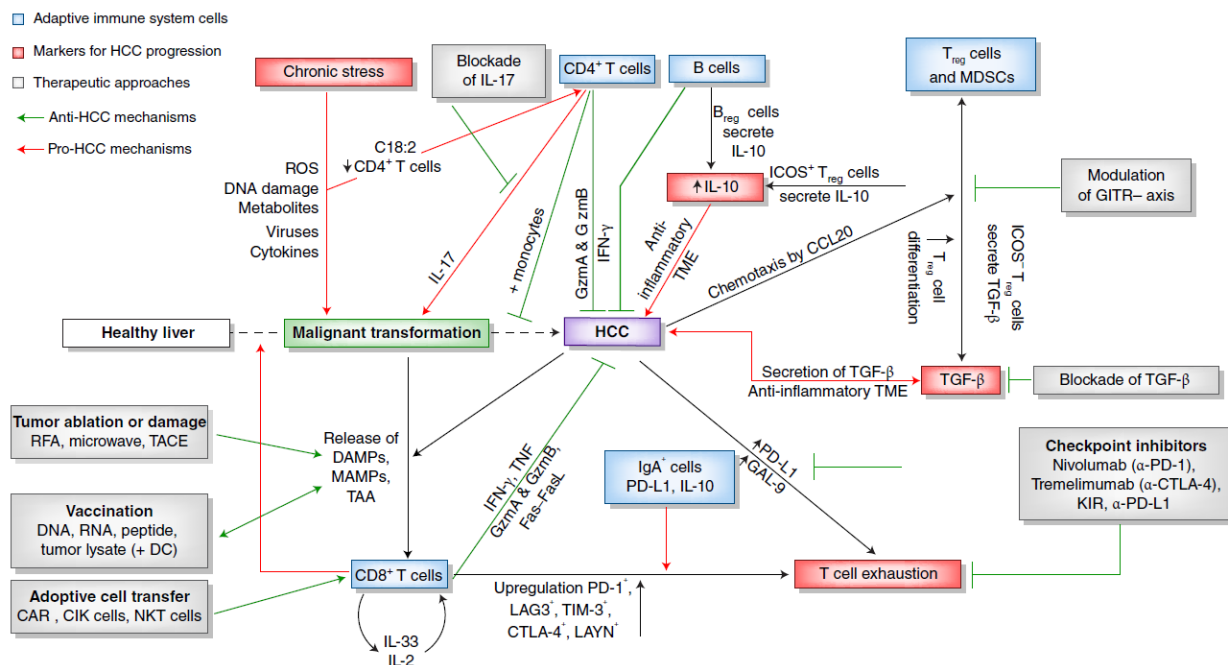
Alterasi pada *oxidative stress pathway* disebabkan karena *activating mutation* dari *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*

(NFE2L2) atau *inactivating kelch-like ECH-associated protein 1* (KEAP1) pada 5-15% kasus HCC, sehingga mencegah degradasi NRF2 oleh proteasome yang diinduksi secara fisiologis oleh KEAP1/CUL3 complex ubiquitination. Mutasi gen tersebut menyebabkan *oxidative stress pathway* di HCC teraktivasi secara terus menerus. Berdasarkan penelitian, NFE2L2 dapat melindungi terjadinya HCC pada saat penyakit hepar kronis, tetapi aktivasi yang berkepanjangan dapat berkontribusi dalam perkembangan HCC menjadi stadium lanjut.^{26,27}

Inflamasi kronik pada sel hepar dapat menyebabkan ekspresi variasi sitokin yang berkelanjutan, rekrutmen sel imun ke hepar, dan keadaan immunosupresi sehingga menyebabkan respon imun terhadap sel kanker yang tidak optimal. HCC dapat menghindari dari sistem imun dengan melepas antigen yang abnormal. Interaksi antara tumor dan sistem imun yang tidak baik menyebabkan *tumor microenvironment* yang bersifat immunosupresi.⁹

CD8⁺ T cells merupakan subset utama dari *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) yang bekerja sebagai antitumor. *Surveillance* dari hepatosit *pre-malignant* bergantung pada *helper T cells*. Pada HCC, interaksi sitotoksi dimediasi oleh CD8⁺ T cells yang mensekresi IFN γ dan CD57⁺ NK cells. Tingkat Treg yang melimpah pada pasien dengan HBV juga berhubungan dengan perkembangan HCC. Penurunan kadar CD4⁺ T cells juga berperan dalam pertumbuhan HCC. Disregulasi metabolisme lemak menginduksi ROS-mediated selective loss dari CD4⁺ T cells.³⁰

Berdasarkan penelitian, sel T berperan dalam pencegahan pembentukan tumor, sedangkan sel B membatasi pertumbuhan sel tumor yang ada. Sel B yang menghasilkan IL-10 ditemukan pada pasien dengan HCC dengan jumlah yang melimpah dan hal ini memiliki korelasi negatif dengan aktivasi dari CD4⁺ T cells.³⁰ *Myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs) memiliki aktivitas immunosupresi dengan menginduksi ekspresi dan diferensiasi Treg, menghilangkan asam amino esensial dari sel T sehingga mempengaruhi fungsi dan *survival* sel T, serta dapat menginduksi stress oksidasi yang memediasi perkembangan kanker, serta memperluas transduksi signal dari immune checkpoint dan menurunkan sitotoksitas NK cells. Treg juga dapat sekresi TGF- β yang merupakan sitokin inhibisi untuk melemahkan efek antitumor dari CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, dan NK cells.^{9,30}



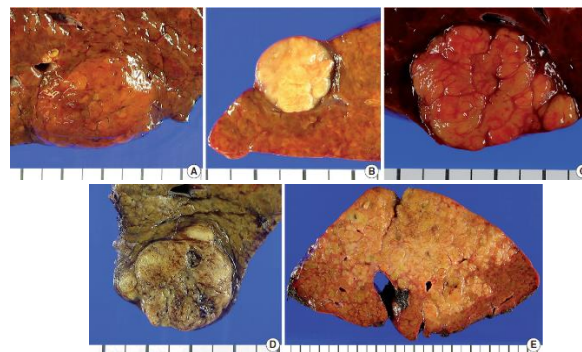
Gambar 11. Peran sistem imun adaptif terhadap HCC.

2. Gambaran makroskopis HCC.

Pada pemeriksaan makroskopis, HCC dapat terlihat sebagai massa soliter atau berupa nodul multipel yang tersebar.⁶ Nodul dapat berwarna kehijauan sampai kuning kecoklatan. Nodul berwarna kekuningan memiliki kandungan lemak yang banyak, dan nodul berwarna kehijauan mengandung empedu.^{2,6} Nodul HCC memiliki batas yang tegas, tetapi sebagian kecil memiliki batas yang tampak infiltratif. Kapsul fibrosis dapat ditemukan. HCC memiliki konsistensi yang kenyal karena memiliki stroma yang sedikit dan terdapat nekrosis.⁶ Untuk nodul padat berwarna abu-keputihan, biasanya disebabkan karena memiliki stroma yang banyak. Varian ini dapat ditemukan pada varian *fibrolamellar* dan *scirrhous*. Ukuran nodul bervariasi, yaitu kurang dari 2 cm sampai dengan lebih dari 20 cm.³¹

Studi dari Seoul mengklasifikasikan berdasarkan tampilan makroskopis menjadi *vaguely nodular* yang ditandai dengan batas nodul tidak tegas, *expanding nodular* yang didefinisikan sebagai nodul bulat dengan batas tegas, *multinodular konfluen* yang merupakan kumpulan dari nodul kecil dan konfluen, *nodular with perinodular extension* yang didefinisikan sebagai nodul yang mirip dengan tipe *expanding nodular* tetapi memiliki pertumbuhan ekstra-nodular yang memiliki ukuran 50% lebih kecil dari

diameter tumor, serta tipe infiltratif yang menunjukkan pertumbuhan ekstranodular lebih dari 50% diameter tumor.³²⁻³⁴

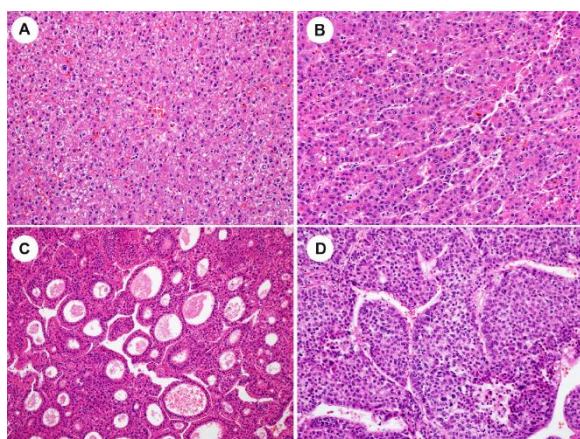


Gambar 12. Tampilan makroskopis dari HCC, A. *Vaguely nodular*, B. *Expanding nodular*, C. *Multinodular konfluen*, D. *Nodular with perinodular extension*, E. *infiltratif*.³²

3. Gambaran mikroskopis HCC.

HCC memiliki empat pola pertumbuhan mikroskopis, yaitu trabekular, solid, *pseudo-glandular* dan makrotrabekular. Pola pertumbuhan trabekular merupakan pola pertumbuhan dominan dimana 70% dari tumor memiliki pola pertumbuhan ini. Pola pertumbuhan solid mencakup 20% dari seluruh tumor, *pseudo-glandular* (sinonim: *pseudoacinar*) mencakup 10% dari semua tumor, dan makrotrabekular mencakup 1% dari seluruh pertumbuhan tumor.

Pola pertumbuhan trabekular terdapat gambaran sel tumor tumbuh di dalam trabekula yang agak tipis yang dapat terlihat pada pembesaran rendah atau menengah (perbesaran 4 kali, 10 kali atau 20 kali). Pola pertumbuhan solid memiliki sel tumor yang tumbuh tanpa trabekula yang dapat terlihat pada pembesaran rendah atau menengah, tetapi dengan perbesaran besar (40 kali) area pertumbuhan trabekular dapat dikenali. Pola pertumbuhan pseudoglandular biasanya terjadi bersamaan dengan produksi empedu sehingga memberi gambaran adanya dilatasi yang dikelilingi sel tumor. Pada pola pertumbuhan makrotrabekular menunjukkan ketebalan setidaknya lebih dari 6-10 sel.^{2,35}



Gambar 13. Pola pertumbuhan dari HCC. A. Pola solid. B. Pola trabekular. C. Pola pseudoglandular. D. Pola makrotrabekular.³⁵

Grading tumor pada HCC berfungsi untuk mengidentifikasi derajat diferensiasi sel dibandingkan dengan morfologi sel hepatositnya. *Grading* histologis terbagi menjadi *well differentiated*, *moderately differentiated*, dan *poorly differentiated*. Beberapa kasus, HCC dapat memiliki lebih dari satu *grade*. Jika memiliki lebih dari satu *grade*, maka yang dilaporkan adalah *grade* yang lebih dominan atau dengan kombinasi *grade* yang paling buruk. Hal ini dikarenakan *grade* paling buruk dapat menentukan prognosis pasien.^{2,36}

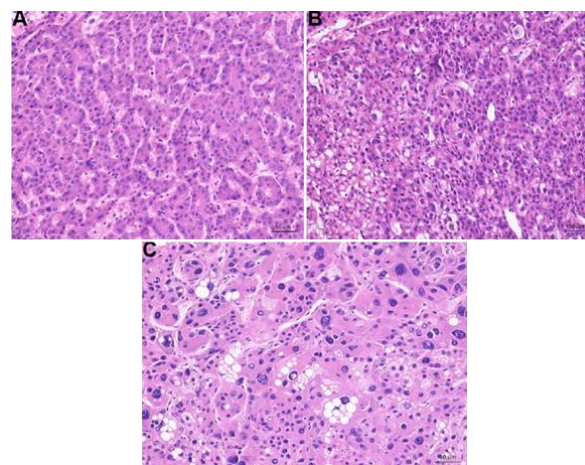
Grade well differentiated memiliki sel tumor yang mirip dengan hepatosit matur dengan

sel atipia minimal. *Grade* ini memiliki kriteria sitoplasma yang banyak dan eosinofilik sampai sitoplasma yang sedang dan basofilik. Inti sel memiliki atipia minimal sampai ringan.^{2,36}

Grade moderately differentiated memiliki sel tumor ganas yang terlihat jelas pada pewarnaan hematoksin dan eosin (pewarnaan H&E). Secara morfologis juga menggambarkan diferensiasi hepatoseluler. *Grade* ini memiliki kriteria sitoplasma yang banyak dan eosinofilik sampai sitoplasma yang sedang dan basofilik dengan nuklei atipia yang sedang. Pada *grade* ini dapat ditemukan juga sel tumor multinukleated.^{2,36}

Grade poorly differentiated memiliki sel tumor ganas yang terlihat jelas pada pewarnaan H&E, dan morfologi yang konsisten dengan karsinoma spektrum luas yang berdiferensiasi buruk. *Grade* ini memiliki kriteria sitoplasma yang berjumlah sedang sampai sedikit serta biasanya basofilik. Terdapat pleomorfisme nukleus dan dapat ditemui *anaplastic giant cell*.^{2,36}

Secara keseluruhan, sekitar 30% HCC dapat disubklasifikasikan menjadi beberapa sub tipe morfologis, seperti *steatohepatitic*, *clear cell*, *macrotrabecular massive*, *scirrhous*, *chromophobe*, *fibrolamellar carcinoma*, *neutrophil-rich*, dan *lymphocyte-rich*.^{2,35}



Gambar 14. Grading histologis menurut WHO. A. *well differentiated*. B. *moderately differentiated*. C. *poorly differentiated*.³⁶

Tabel 1. Subtipe HCC.²

Subtipe	Frekuensi relatif	Korelasi klinis	Prognosis (dibandingkan HCC konvensional)	Karakteristik histologi	Karakteristik molekuler
<i>Steatohepatitis</i>	5-20%	Steatohepatitis dapat didasari dari sindrom metabolik atau <i>alcohol abuse</i>	Mirip	Menunjukkan histologi steatohepatitis	Aktivasi IL-6/JAK/STAT, Frekuensi lebih rendah dari mutasi CTNNB1, TERT dan TP53
<i>Clear cell</i>	3-7%	.Tidak ada	Lebih baik	>80% tumor menunjukkan morfologi clear cell Pola pertumbuhan macrotrabecular	Tidak ada
<i>Macrotrabecular massive</i>	5%	Semm AFP tinggi, prognosis buruk	Lebih buruk	pada>50% tumor, umum ditemui invasi vaskular	Mutasi TP53 dan amplifikasi FGF19
<i>Scirrhous</i>	4%	Mirip cholangiocarcinoma pada imaging	Bervariasi (tidak ada konsensus dari literatur)	>50% tumor menunjukkan fibrosis intratumoral yang padat	Mutasi TSC1/2, aktivasi signaling TGF-β
<i>Chromophobe</i>	3%	.Tidak ada	Mirip	Sitoplasma yang terang, hampir jernih (chromophobe), nuklei tumor yang terlihat jinak, dengan area fokal nuclear atipia	Pemanjangan alternatif dari telomerase
<i>Fibrolamellar carcroma</i>	1%	Umur median muda (25 tahun), tidak ada penyakit hepar yang mendasari	Mirip HCC non sirosis	Sel tumor eosinofilik besar dengan nukleoli prominen, fibrosis intratumoral padat	Aktivasi PKA melalui fusi gen DNAB1-PRKACA
<i>Neutrophil-rich</i>	<1%	.Peningkatan jumlah leukosit, C-reactive protein, dan IL-6	Lebih buruk	Netrofil yang banyak dan difus di dalam tumor, dapat terlihat area sarkomatoid Pada pewarnaan H&E limfosit terlihat lebih banyak dari sel tumor pada sebagian besar lapang pandang	Tumor memproduksi G-CSF
<i>Lymphocyte-rich</i>	<1%	Tidak ada	Lebih baik		Tidak ada

4. Hepatocellular carcinoma staging.

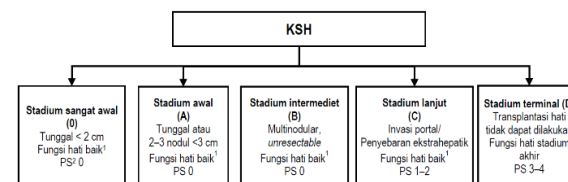
Penilaian stadium HCC yang saat ini digunakan adalah sistem *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). Sistem ini menilai ekstensi tumor, *performance status* (PS) dan derajat fungsi hati. Sistem stadium BCLC digunakan dalam praktik sehari-hari untuk memprediksi prognosis pasien HCC. *Performance status* dapat dinilai dengan menggunakan skala *performance status* berdasarkan klasifikasi *The Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), sedangkan untuk menilai derajat fungsi hati dapat menggunakan sistem klasifikasi *Child-Pugh*.³⁷

Tabel 2. Skala *performance status* berdasarkan klasifikasi ECOG.³⁷

Nilai	Deskripsi
0	Aktivitas normal
1	Terdapat gejala, namun hampir sepenuhnya mandiri dalam melakukan aktifitas sehari-hari.
2	<50% waktu dalam satu hari dihabiskan di tempat tidur.
3	Perlu berada di tempat tidur selama >50% waktu dalam satu hari.
4	Tidak dapat beranjak dari tempat tidur.
5	Meninggal.

Tabel 3. Klasifikasi *Child-Pugh*.³⁷

Faktor	Satuan	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Bilirubin serum	mg/dL	<2	2-3	>3
Albumin serum	g/dL	>3,5	3-3,5	<3
Masa Protrombin	Pemanjangan detik dibandingkan dengan nilai control INR	0-4	4-6	>6
Asites		<1,7 Tidak ada	1,7-2,3 Mudah dikendalikan	>2,3 Sulit dikendalikan
Ensefalopati hepatik		Tidak ada	Minimal	Berat



Gambar 15. Sistem stadium BCLC.³⁷

5. Tatalaksana HCC.

Pasien dengan HCC tahap awal biasanya dilakukan reseksi, transplantasi, dan ablasi lokal. Pada pasien dengan HCC tahap menengah merupakan kandidat untuk dilakukan *transarterial chemoembolization* (TACE), dan pasien dengan tahap lanjut mendapatkan terapi sistemik. Intervensi bedah (reseksi dan transplantasi hepar) merupakan terapi kuratif utama terhadap HCC tanpa sirosis, dengan 5-year survival mencapai 70% sampai 80%.³⁸

Pada pasien dengan sirosis, *western guidelines* tidak merekomendasikan reseksi pada pasien dengan tumor tunggal (berapapun ukurannya), dengan fungsi hepar yang masih baik (*Child-Pugh* dengan bilirubin total <1 mg/dl), tidak ada tanda klinis dari hipertensi portal. Dengan kriteria ini, 5-year survival dapat mencapai 70% dan kematian postoperatif kurang dari 3%. Transplantasi hepar dilakukan pada pasien dengan sirosis dan *limited tumour burden* (*the Milan Criteria*-tumor tunggal ≤5 cm atau 2-3 tumor berukuran ≤3 cm tanpa invasi vaskular). Tindakan ini memiliki hasil 5-year survival mencapai 70% dan 10-year survival mencapai 50% dan rerata rekurensi dalam 5 tahun mencapai 10% sampai 15%.³⁸

Tindakan *image-guided ablation* memiliki dua indikasi sebagai tatalaksana lini pertama, yaitu tumor tunggal ukuran <2 cm atau sebagai alternatif dari tindakan surgikal pada tahap awal tumor berukuran sampai dengan 4 cm, atau 2 sampai 3 tumor ukuran ≤3 cm. Berdasarkan sua RCT dan meta analisis mengenai pasien HCC dengan stadium intermediet, terapi dengan TACE menunjukkan survival yang lebih baik dibandingkan dengan terapi suboptimal.³⁸

Terapi lini pertama pasien dengan HCC stadium advance, SHARP trial telah menunjukkan superioritas sorafenib terhadap placebo. Meta analisis menunjukkan bahwa sorafenib lebih efektif pada pasien HCC yang berhubungan dengan HCV.³⁸ Sorafenib adalah inhibitor dari *tyrosine kinase receptors* dari *vascular endothelial growth factors* (VEGF) dan *platelet derived growth factor receptor beta* (PDGFR-B). Pada pasien yang intoleransi terhadap sorafenib, dapat menggunakan Lenvatinib yang juga merupakan VEGF dan PDGFR-B inhibitor. Lenvatinib merupakan obat pertama yang disetujui untuk HCC stadium lanjut sebagai lini pertama dalam 10 tahun terakhir.³⁸

A *global open label randomized phase III study* (REFLECT) mendemonstrasikan efikasi untuk lenvatinib. Berdasarkan studi ini, *median*

overall survival untuk lenvatinib (13.6 bulan) dibandingkan dengan sorafenib (12.3 bulan). Terapi dengan lenvatinib juga meningkatkan *progression free survival* (7.4 bulan versus 3.7 bulan; HR 0.66, 95% CI 0.57-0.77; p<0,001). Kombinasi antara atezolizumab (anti-PDL1 antibody) dan bevacizumab (anti-VEGF antibody) merupakan regimen pertama untuk meningkatkan *overall survival* dibandingkan dengan sorafenib. *The Imbrave150 trial* merupakan studi yang merandomisasi pasien dengan sorafenib atau dengan kombinasi atezolizumab dan bevacizumab sebagai terapi lini pertama HCC stadium lanjut. Hasil studi tersebut menunjukkan peningkatan *overall survival* dengan terapi kombinasi.³⁸ Terapi kombinasi tersebut menurunkan risiko kematian sebesar 56% dan risiko pemburukan penyakit atau *progression free survival* (PFS) sebanyak 40% dibandingkan dengan sorafenib.⁹

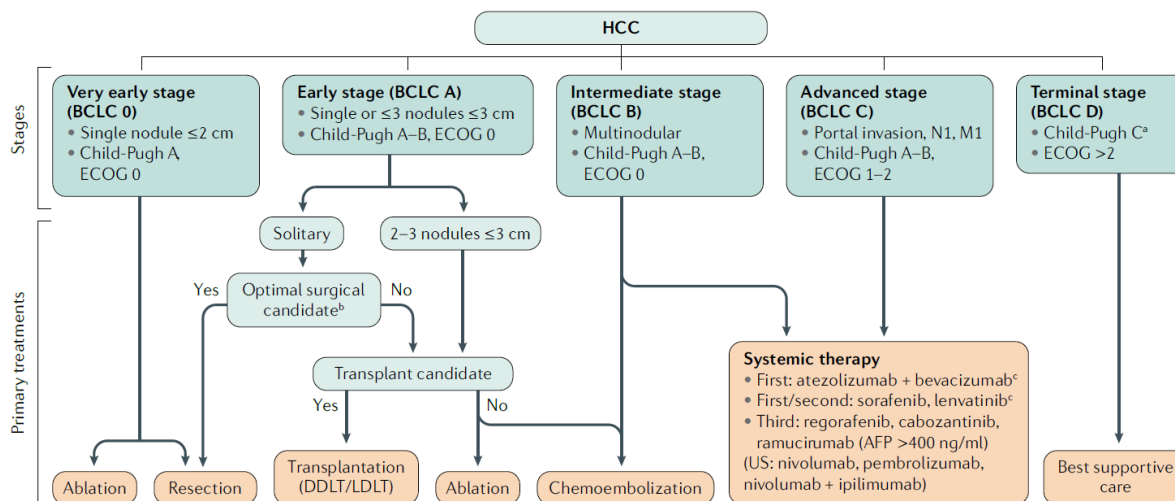
Selain atezolizumab, yang termasuk dalam PD-L1 inhibitor adalah durvalumab yang merupakan *humanized IgG1 monoclonal antibody* terhadap PD-L1. Obat ini dievaluasi sebagai monoterapi pada HCC yang tidak direseksi pada *Phase I/II clinical trial*. *Himalaya phase III study* melakukan evaluasi terhadap efek tatalaksana durvalumab dengan tremelimumab (D+T), monoterapi durvalumab, atau monoterapi sorafenib. Hasilnya menunjukkan bahwa terapi kombinasi durvalumab dengan tremelimumab maupun monoterapi durvalumab menunjukkan peningkatan *survival* pasien HCC. Pada tahun 2022, durvalumab telah direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk HCC tahap lanjut.⁹

Terapi lini kedua yang saat ini digunakan berdasarkan *positive phase III data* adalah regorafenib, cabozantinib dan ramucirumab. Regorafenib merupakan *multi-kinase inhibitor* yang mentargetkan VEGFR1-3 dan kinase lainnya. *Median survival* dengan regorafenib mencapai 10.6 bulan dibandingkan dengan placebo mencapai 7.8 bulan (HR 0.63%, 95% CI 0.50-0.79, p<0,0001). *Median PFS* mencapai 3.1 bulan dibandingkan dengan placebo yang mencapai 1.5 bulan (HR 0.46, 95% CI 0.37-0.56, p<0,0001). Carbozantinib merupakan *multi-kinase inhibitor* dengan aktivitas yang melawan VEGFR2, AXL dan MET. The CELESTIAL trial mengatakan *overall survival* cabozantinib (10.2 bulan) dibandingkan dengan placebo (8 bulan; HR 0,76, 95% CI 0,63-0,92, p=0,0049). *Median PFS* dengan cabozantinib meningkat dibandingkan dengan placebo (5.2 bulan dengan cabozantinib dan 1.9 bulan dengan placebo; HR

0.44, 95% CI 0.36-0.52, $p < 0.001$). Ramucirumab merupakan terapi HCC dengan *biomarker guided*. Terapi ini digunakan untuk pasien dengan baseline α -fetoprotein ≥ 400 ng/dl. Overall survival dengan terapi ini meningkat dibandingkan dengan grup plasebo (8.5 bulan dibandingkan 7.3 bulan dengan plasebo; HR 0.710, 95% CI 0.531-0.949; $p = 0.0199$).³⁸

Berdasarkan data fase Ib/II, nivolumab dan pembrolizumab yang merupakan anti-PD1 inhibitor disetujui sebagai terapi single agent. Nivolumab adalah human IgG4 *monoclonal antibody* yang menghalangi interaksi PD-1 dengan PD-L1 dan PD-L2. Pada CheckMate 040, sebuah *multicenter global phase III clinical trial*, nivolumab menunjukkan efikasi yang baik dan

aman diantara pasien dengan kanker hepar stadium lanjut, baik yang telah diterapi dengan sorafenib maupun yang belum mendapat sorafenib. Pembrolizumab merupakan contoh inhibitor PD-1 yang lain. Terapi ini efektif dan dapat ditoleransi oleh pasien dengan HCC stadium lanjut yang telah diterapi dengan sorafenib pada *cohort 1 of the Keynote-224 clinical trial*. Berdasarkan penelitian *Keynote-240, fase 3 randomized, double blind clinical trial* untuk evaluasi efikasi dan keamanan pembrolizumab pada pasien dengan HCC stadium lanjut yang gagal terapi dengan sorafenib, menunjukkan *overall survival* (OS) dan PFS yang secara statistik tidak signifikan, walaupun memperlihatkan keuntungan klinis.³⁸



Gambar 15. Tatalaksana HCC.³⁸

6. Immune Checkpoint Inhibitor.

Sejak tahun 2008, pengobatan pasien dengan HCC stadium lanjut dapat menggunakan sorafenib yang merupakan *multitarget tyrosine kinase inhibitor* (TKI). Pengobatan dengan TKI ini meningkatkan *overall survival* pada pasien dengan HCC yang berhubungan dengan HCV dibanding dengan HCC karena etiologi lain.^{12,39} Namun, TKI memiliki profile efek samping yang buruk. *Immune checkpoint inhibitor* seperti nivolumab merupakan alternatif untuk pasien gagal diterapi dengan sorafenib.¹²

Pada November 2018, pembrolizumab dinyatakan sebagai terapi lini kedua untuk HCC stadium lanjut. Sel tumor HCC dapat meregulasi PD-1 yang berikatan dengan PD-L1 sehingga menyebabkan deplesi sel T perifer. Anti-PD1 dan anti PDL1 antibodi mencegah interaksi antara PD-1 dan PD-L1 sehingga menghilangkan inhibisi dari sel T CD8+ dan

meningkatkan aktivitas antitumor.⁴⁰ Nivolumab dan pembrolizumab merupakan contoh dari anti-PD1, sedangkan durvalumab, avelumab, dan atezolizumab merupakan contoh dari anti-PDL1.⁴¹

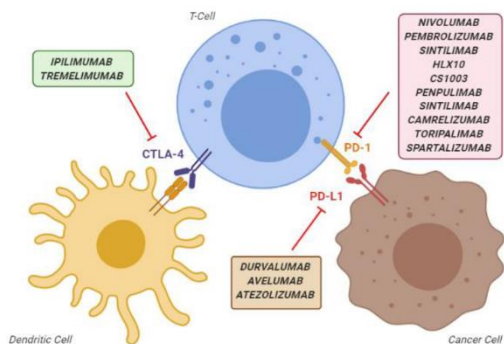
7. Faktor prognosis HCC.

Pasien dengan HCC biasanya memiliki prognosis yang buruk, terutama pasien HCC dengan stadium lanjut.² Berdasarkan data *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) tahun 2013-2019, *5-year survival rate* pasien dengan kanker hepar hanya mencapai 21.6%. Berdasarkan staging nya, jika kanker bersifat lokal *5-year survival* mencapai 37,3%, untuk regional mencapai 14,3% dan untuk metastasis ke tempat yang jauh mencapai 3,5%.⁴³

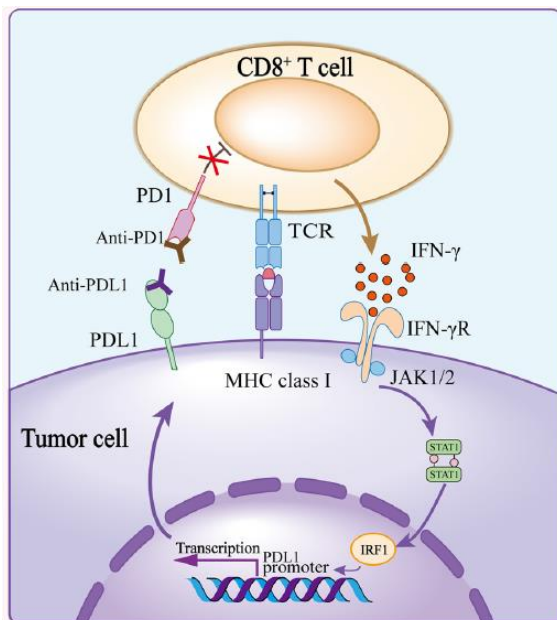
Prognosis dari HCC dipengaruhi oleh beberapa faktor. Tampilan morfologis yang dapat

mempengaruhi prognosis adalah *grade* tumor, invasi vaskular dan metastasis intrahepatik, stadium tumor, sub tipe tumor dan riwayat sirosis. Berdasarkan tampilan klinisnya, serum *alfa-fetoprotein* (AFP), ukuran dan jumlah tumor, invasi ke pembuluh darah mayor pada *imaging*, komorbid dan kondisi kesehatan juga berperan dalam prognosis HCC.²

Level AFP berkorelasi dengan ukuran dan keparahan tumor. Level serum AFP cenderung meningkat saat diameter tumor mencapai lebih dari 3 cm. Pada tumor yang memiliki ukuran lebih dari 5 cm, kadar serum AFP juga akan meningkat secara progresif mencapai 1.000 sampai dengan 10.000 µg/mL. Pasien dengan serum AFP lebih dari 10.000 µg/mL pada saat diagnosis memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan serum AFP <200 µg/mL.⁴⁴



Gambar 16. Terapi *Immune checkpoint inhibitor* pada HCC.⁴²



Gambar 17. Mekanisme blokade aksis PD-1/PD-L1.⁴⁰

Pasien yang diketahui memiliki *dysplasia nodule* memiliki risiko sebesar 9% sampai 34% untuk berkembang menjadi HCC. Perubahan ini dapat terjadi dalam waktu 24 sampai 36 bulan, terutama pada *dysplasia nodule* derajat tinggi. Tetapi 20% sampai 50% kasus *dysplasia nodule* tidak berkembang menjadi HCC dan menghilang saat follow-up selanjutnya.²

Dalam penelitian oleh Lee Y et al, pola makroskopis infiltrative memiliki prognosis yang paling buruk, sedangkan *vaguely nodular* dan *expanding nodular* memiliki prognosis yang lebih baik. Pola makroskopis *multinodular confluent, nodular with perinodular extension*, dan *infiltrative* menunjukkan gambaran *poorly differentiated*, invasi pembuluh darah portal dan microvascular yang lebih sering, stroma fibrosa intratumoral dan stadium pT yang lebih tinggi dibandingkan dengan pola makroskopis *vaguely nodular* dan *expanding nodular* ($p < 0.05$).³²

RINGKASAN

Hepatocellular carcinoma (HCC) merupakan keganasan primer pada hepar yang terdiri dari sel-sel epitelial yang menunjukkan adanya diferensiasi sel hepar. Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat meningkatkan terbentuknya HCC, yaitu sirosis, infeksi hepatitis B dan C yang kronis, penyakit hepar yang disebabkan oleh alkohol, diabetes, obesitas, sindrom metabolik, dan lainnya. Faktor risiko tersebut dapat menyebabkan infeksi kronis pada hepar yang dapat berujung pada sirosis.

Terdapat beberapa *pathway* yang terlibat dalam karsinogenesis HCC, seperti mutasi promotor TERT, aktivasi WNT/ β -catenin pathway, Inaktivasi p53, kompleks *kromatin remodelling* dan *epigenetik regulator*, aktivasi RAS-RAF-MAPK dan PI3K- AKT-mTOR pathway, dan *oxydative stress pathway* yang teraktivasi secara terus menerus. HCC dapat menghindari sistem imun dengan mengekspresikan PD-L1, sehingga jika menempel dengan PD-1, terminal ITSM merekrut SHP-2 sehingga menyebabkan gangguan fosforilasi ZAP70. Hal ini mengakibatkan penurunan RAS-MEK-ERK/PI3K-AKT-MTOR pathway sehingga dapat menyebabkan penurunan pembelahan sel T, penurunan pertumbuhan dari sel T, serta penurunan kemampuan proliferasi, diferensiasi, dan survival dari sel T.

Tatalaksana yang dapat diberikan terhadap HCC tergantung dari stadium klinis yang dapat dinilai dengan BCLC, Skala *performance status* berdasarkan klasifikasi ECOG, dan klasifikasi *Child-Pugh*. Pada stadium

sangat awal (BCLC 0, ECOG 0, Child-pugh A) dapat dilakukan ablasi atau reseksi. Pada stadium awal, (BCLC A, ECOG 0, Child-pugh A-B) dapat dilakukan reseksi, transplantasi, ablasi, maupun kemoembolisasi yang disesuaikan kembali dengan keadaan klinisnya. Pada stadium menengah (BCLC B, ECOG 0, Child-pugh A-B) dapat dilakukan chemoembolisme atau sistemik terapi. Pada stadium lanjut (BCLC C, ECOG 1-2, Child-pugh A-B) dapat diberikan terapi sistemik. Pada stadium terminal (BCLC D, ECOG >2, Child-pugh C) pasien diberikan perawatan suportif yang terbaik.

Terapi sistemik lini pertama yang dapat diberikan seperti sorafenib yang merupakan inhibitor dari *tyrosine kinase receptors*, atau lenvatinib yang juga merupakan VEGF dan PDGFR-B inhibitor. Terapi lini kedua yang masih dalam penelitian fase Ib/II adalah immune checkpoint inhibitor, yaitu nivolumab dan pembrolizumab yang merupakan anti-PD1 inhibitor.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas selesainya tinjauan pustaka ini. Terima kasih kepada kedua pembimbing saya, yaitu dr. Marini Stephanie, SpPA(K) dan Dra. Supri Irianti Handayani, M.Biomed yang telah membimbing saya dalam penyelesaian tinjauan pustaka ini, serta teman sejawat Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Patologi Anatomi FKUI atas doa dan dukungannya. Semoga tinjauan pustaka ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Daftar Pustaka

1. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
2. World Health Organization. WHO classification of tumours digestive system tumours. 5th ed. Switzerland: World Health Organization; 2019. 229-239 p.
3. World Health Organization. Liver fact sheet - Globocan. [cited 2023 Apr 5]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
4. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 73, Hepatology. John Wiley and Sons Inc; 2021 [cited 2023 Apr 1]. p.4-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577946/>
5. World Health Organization. Global cancer observatory [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 15]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D
6. Odze RD, Goldblum JR. Odze and goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
7. Janevska D, Chaloska-Ivanova V, Janevski V. Hepatocellular carcinoma: Risk factors, diagnosis and treatment. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Oct 29;3(4):732-6.
8. Charach L, Zusmanovitch L, Charach G. Hepatocellular carcinoma: clinical presentation and diagnosis. EMJ Hepatol. 2017;5(1):81-8.
9. Li Q, Han J, Yang Y, Chen Y. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma immunotherapy. Front Immunol. 2022 Dec 19;13.
10. Shannon AH, Ruff SM, Pawlik TM. Expert insights on current treatments for hepatocellular carcinoma: clinical and molecular approaches and bottlenecks to progress. J Hepatocell Carcinoma. 2022 Dec;9:1247-61.
11. Giraud J, Chalopin D, Blanc JF, Saleh M. Hepatocellular carcinoma immune landscape and the potential of immunotherapies. Front Immunol. 2021 Mar 18;12.
12. Onuma AE, Zhang H, Huang H, Williams TM, Noonan A, Tsung A. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular cancer: current understanding on mechanisms of resistance and biomarkers of response to treatment. Gene Expr. 2020;20(1):53-65.
13. Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer [Internet]. Vol. 8, Oncotarget. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
14. Niu M, Liu Y, Yi M, Jiao D, Wu K. Biological characteristics and clinical significance of

- soluble pd-1/pd-l1 and exosomal pd-l1 in cancer. *Front Immunol*. 2022 Mar 21;13.
15. Khan M, Zhao Z, Arooj S, Fu Y, Liao G. Soluble PD-1: predictive, prognostic, and therapeutic value for cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2020 Nov 19;11.
 16. Dong Y, Sun Q, Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
 17. Jubel JM, Barbati ZR, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. The role of PD-1 in acute and chronic infection. *Front Immunol*. 2020 Mar 24;11.
 18. Akhtar M, Rashid S, Al-Bozom IA. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol*. 2021 Dec 25;16(1).
 19. Li CW, Lim SO, Xia W, Lee HH, Chan LC, Kuo CW, et al. Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity. *Nat Commun*. 2016 Aug 30;7.
 20. Tan KW, Chacko AM, Chew V. PD-1 expression and its significance in tumour microenvironment of hepatocellular carcinoma. Vol. 4, *Translational Gastroenterology and Hepatology*. AME Publishing Company; 2019.
 21. Ji JH, Ha SY, Lee D, Sankar K, Koltsova EK, Abou-Alfa GK, et al. Predictive Biomarkers for Immune-Checkpoint Inhibitor Treatment Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
 22. Du M, Cai Y, Pang Y, Ji Y. A retrospective study of PD-L1 immunohistochemistry for hepatocellular carcinoma. *iLIVER*. 2022 Sep;1(3):187-93.
 23. Suresh D, Srinivas AN, Kumar DP. Etiology of hepatocellular carcinoma: special focus on fatty liver disease. *Front Oncol*. 2020 Nov 30;10.
 24. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021; 149: 1-61.
 25. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: From genes to environment. *Nat Rev Cancer*. 2006; p. 674-87.
 26. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. *gastroenterology*. 2015 Oct 1;149(5):1226-1239.
 27. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Apr 14;2.
 28. Ma ZX, Yang CM, Li MG, Tu H. Telomerase reverse transcriptase promoter mutations in hepatocellular carcinogenesis. *Hepatoma Res*. 2019 Mar 18;2019.
 29. Khalaf AM, Fuentes D, Morshid AI, Burke MR, Kaseb AO, Hassan M, et al. Role of Wnt/beta-catenin signaling in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance. *J Hepatocell Carcinoma*. 2018 Jun;5:61-73.
 30. Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, Pikarsky E, Heikenwalder M. The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol*. 2018 Mar 1;19(3):222-32.
 31. Ettorre GM. Hepatocellular Carcinoma [Internet]. Available from: <https://link.springer.com/bookseries/8147>
 32. Lee Y, Park H, Lee H, Cho JY, Yoon YS, Choi YR, et al. The clinicopathological and prognostic significance of the gross classification of hepatocellular carcinoma. *J Pathol Transl Med*. 2018 Mar 1;52(2):85-92.
 33. Rhee H, Chung T, Yoo JE, Nahm JH, Woo HY, Choi GH, et al. Gross type of hepatocellular carcinoma reflects the tumor hypoxia, fibrosis, and stemness-related marker expression. *Hepatol Int*. 2020 Mar 1;14(2):239-48.
 34. Rastogi A. Changing role of histopathology in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 21;24(35):4000-13.
 35. Torbenson MS. Hepatocellular carcinoma: making sense of morphological heterogeneity, growth patterns, and subtypes. *Hum Pathol*. 2021 Jun 1;112:86-101.
 36. Gisder DM, Tannapfel A, Tischoff I. Histopathology of hepatocellular carcinoma - when and what. *Hepatoma Res*. 2022;
 37. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana karsinoma sel hati pada dewasa. 2022.
 38. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 1;7(1).
 39. Mohr R, Jost-Brinkmann F, Özdirik B, Lambrecht J, Hammerich L, Loosen SH, et

- al. Lessons from immune checkpoint inhibitor trials in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol*. 2021 Mar 30;12.
40. Lei Q, Wang D, Sun K, Wang L, Zhang Y. Resistance mechanisms of anti-pd1/pdl1 therapy in solid tumors. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jul 21;8.
41. Ghavimi S, Apfel T, Azimi H, Persaud A, Pysopoulos NT. Management and treatment of hepatocellular carcinoma with immunotherapy: A review of current and future options. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(2):168-76.
42. Tovoli F, De Lorenzo S, Trevisani F. Immunotherapy with checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma: Where are we now? *Vaccines (Basel)*. 2020 Dec 1;8(4):1-21.
43. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 23]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
44. Curley SA, Barnett CC, Abdalla EK. Staging and prognostic factors in hepatocellular carcinoma [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognostic-factors-in-hepatocellular-carcinoma>