

TINJAUAN PUSTAKA

PERAN FIBRINOGEN SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK KARSINOMA HEPATOSELULAR

Gadang R. Dewantoro¹, Rudy Hidayat²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Ciptomangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Tulisan ini bertujuan untuk menentukan peran fibrinogen sebagai faktor prognostik pada pasien karsinoma hepatoselular.

Metode: Pencarian literatur secara terstruktur dilakukan dengan menggunakan PubMed, GoogleScholar, dan ScienceDirect sesuai dengan pertanyaan klinis yang dipilih. Pemilihan artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Tiga artikel yang terpilih kemudian dinilai kualitasnya dengan menggunakan kriteria yang mencakup *validitas, importance, dan applicability*.

Pembahasan: Ketiga penelitian yang digunakan pada artikel ini semua menyatakan bahwa kadar fibrinogen yang tinggi berhubungan dengan *overall survival* pada pasien karsinoma hepatoselular.

Simpulan: Kadar fibrinogen dapat menjadi faktor prognostik *overall survival* pada pasien karsinoma hepatoselular.

Kata kunci: prognosis, karsinoma hepatoselular, fibrinogen

ABSTRACT

Introduction: This article is aimed to explore the role of fibrinogen as a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma.

Method: A search was conducted on PubMed, GoogleScholar, and ScienceDirect based on selected clinical question. The articles selection was based on inclusion and exclusion criteria. Three articles were critically appraised for its validity, importance, and applicability.

Discussion: All three chosen articles state that higher fibrinogen plasma is correlated with overall survival in patients with hepatocellular carcinoma.

Conclusion: Fibrinogen level may serve as a prognostic factor regarding overall survival in patients with hepatocellular carcinoma.

Key words: prognosis, hepatocellular carcinoma, fibrinogen

PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoselular (*hepatocellular carcinoma* / HCC) merupakan salah satu keganasan yang paling umum di dunia. Secara global, insidensinya mencapai satu juta kasus, dengan perbandingan pasien pria-wanita sebanyak 4:1. HCC umumnya mengenai pasien berusia 50-60 tahun. Kasus baru (insidensi) HCC hampir sama dengan laju mortalitasnya, yang menandakan tingginya mortalitas begitu pasien terdiagnosis kanker ini. HCC dapat muncul dengan gejala nyeri abdomen, anemia, penurunan berat badan, lemas, keringat dingin, gatal-gatal, perdarahan gastrointestinal, kuning, dan lain-lain. Risiko HCC diantaranya adalah infeksi hepatitis B, infeksi hepatitis C, sirosis alkohol, steatohepatitis non-alkoholik, defisiensi alfa-antitripsin, sirosis obstruksi, dan hepatitis autoimun. [1]

Serupa dengan keganasan pada umumnya, HCC muncul akibat aktivasi jalur onkogen selular yang disertai penurunan jalur supresor tumor. Kerusakan liver kronik baik dari virus, alkohol, metabolik, hingga autoimun menyebabkan siklus kematian sel liver yang berulang-ulang, yang disertai dengan regenerasi dan reparasi. Siklus tersebut menyebabkan penurunan progresif area telomer pada kromosom yang menyebabkan instabilitas genetik. Keadaan tersebut menyebabkan sel menjadi rentan terhadap mutasi dan perubahan epigenetik, sehingga muncul fenotipe

kanker berupa proliferasi tidak terkontrol, resisten terhadap apoptosis, invasi selular, dan aktivasi angiogenesis. [2]

Sekitar 80-90% HCC terjadi pada sirosis liver, sehingga diagnosis dini HCC dapat diupayakan dengan memonitor pasien sirosis dengan *ultrasound*. Modalitas diagnostik yang dapat digunakan untuk mendiagnosis HCC adalah radiologi dengan kontras untuk mendapatkan gambaran *washout*. [2] Pasien yang terdiagnosis HCC dapat direncanakan untuk terapi hepatektomi (reseksi), ablasi lokal (dengan termal, ablasi radio-frekuensi, ataupun ablasi gelombang mikro), transplantasi liver, radiasi, ataupun kemoterapi. [1]

Kanker secara umum dapat menyebabkan keadaan protrombotik atau keadaan hiperkoagulasi. Hal tersebut dapat terjadi karena terganggunya sistem koagulasi dan fibrinolitik, yang dapat berhubungan dengan prognosis jangka panjang dan pengobatan. Keadaan hiperkoagulasi menandakan aktivasi komponen hemostasis. Sel tumor dapat mengaktifkan kaskade koagulasi melalui produksi faktor koagulasi, ataupun dengan menstimulasi komponen protrombotik. [3] Fibrinogen merupakan glikoprotein yang disintesis oleh hepatosit dan merupakan protein penting pada jalur koagulasi yang melibatkan agregasi trombosit, pembentukan sumbatan, penyembuhan luka, dan berperan pada tahap akhir kaskade koagulasi. [4] Pada artikel ini, penulis mengkaji potensi

fibrinogen sebagai faktor prognostik pasien dengan karsinoma hepatoselular.

METODE

Penelusuran literatur dilakukan pada tanggal 10 Mei 2017 pada 3 *database* ilmiah *online* yaitu *PubMed*, *GoogleScholar*, dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan pada makalah ini adalah "karsinoma hepatoselular", "fibrinogen", dan "mortalitas". Kriteria inklusi yang dipakai pada penelitian ini adalah penelitian kohort, metaanalisis, ataupun *systematic review*. Sementara kriteria eksklusi pada makalah ini adalah penelitian yang menggunakan subjek berupa hewan.

Setelah dilakukan pencarian literatur, tahap selanjutnya adalah melakukan skimming artikel berdasarkan kesesuaian judul dan abstrak, serta eliminasi artikel ganda. Artikel yang didapatkan dan skimming tersebut sejumlah empat (4) dari *PubMed*, satu (1) dari *GoogleScholar*, dan tiga (3) dari *ScienceDirect*. Teks lengkap artikel dibaca dan didapatkan tiga (3) artikel yang ditelaah.

Artikel yang digunakan pada telaah kritis dalam artikel ini merupakan artikel penelitian kohort. Ketiga artikel tersebut ditelaah dari segi validitas, *importance*, dan *applicability*-nya. Telaah kritis pada artikel ini didasarkan pada telaah kritis studi prognostik pada "*Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford, 2010*".

Berdasarkan hasil telaah kritis tersebut, penulis menarik kesimpulan bahwa ketiga artikel tersebut merupakan artikel yang valid, penting secara klinis, dan dapat diterapkan pada pasien dengan diagnosis HCC. Ketiga artikel tersebut menganalisis hubungan antara plasma fibrinogen dan *outcome* berupa *overall survival*, dan penulis mengambil data berupa *HR/harm ratio* untuk dikaji di makalah ini.

PEMBAHASAN

Beberapa penelitian akhir-akhir ini menemukan hubungan antara hiperkoagulasi dengan tahapan penyakit kanker. Fibrinogen merupakan glikoprotein berukuran 340-kDa yang disintesis oleh liver dan diubah menjadi fibrin oleh trombin aktif.^[5] Fibrinogen sudah diketahui berhubungan dengan stadium penyakit tumor dan prognosis yang buruk pada beberapa jenis kanker seperti kanker paru-paru,^[6] kanker payudara,^[7] kanker gaster,^[8] dan kanker traktus bilier.^[9]

Karsinoma hepatoselular (*hepatocellular carcinoma/HCC*) merupakan salah satu kanker dengan prevalensi tertinggi di dunia.^[10] Pasien dengan HCC memiliki angka harapan hidup 6-20 tahun. HCC merupakan penyebab mortalitas ketiga terbesar.^[11] Beberapa faktor prognostik yang tersedia pada HCC diantaranya adalah adanya trombosis vena porta, sirosis stadium lanjut, dan skor Child-Pugh.^[12] Pada artikel ini, kadar fibrinogen ditelaah hubungannya dengan prognosis pasien berupa mortalitas melalui tiga artikel yang dipilih melalui pencarian literatur terstruktur.

Artikel pertama oleh Kinoshita, *et al.* menyajikan data mengenai penelitian kohort retrospektif pada 113 pasien yang terdiagnosis HCC. Sampel penelitian ini merupakan pasien terdiagnosis HCC di *Jikei University Daisan Hospital* dengan kriteria eksklusi

data yang tidak lengkap, kondisi infeksi, dan penyakit tromboemboli. Penelitian ini mencari hubungan antara tingkat fibrinogen plasma, parameter klinikopatologi, dan *overall survival*. Pada penelitian ini didapatkan median fibrinogen plasma pada pasien HCC sebesar 279 mg/dL. Peningkatan tingkat fibrinogen plasma berhubungan dengan semakin besarnya ukuran tumor, adanya invasi tumor ke vaskular, dan peningkatan skor "*Cancer Liver Italian Programme*". Penelitian ini juga menunjukkan bahwa fibrinogen plasma berhubungan dengan *overall survival* dengan *hazard ratio* sebesar 1.236 ($P=0.046$, CI 95% 1.004-1.523).^[5]

Artikel kedua oleh Liu *et al.* membahas mengenai penelitian kohort retrospektif pada 252 sampel, dimana 192 diantaranya merupakan pasien terdiagnosis HCC. Karakteristik subjek pada penelitian ini merupakan pasien dengan HCC yang terdiagnosis secara histologis dengan kriteria eksklusi berupa riwayat tromboemboli arteri pada 3 bulan terakhir, penggunaan antikoagulan berkelanjutan, riwayat stroke/trombosis pada 6 bulan terakhir, ataupun riwayat kelainan koagulasi kongenital. Penelitian ini menganalisis nilai prognostik dan keterlibatan klinis antara fibrinogen dan D-dimer pada pasien HCC. Penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan fibrinogen berhubungan dengan ukuran dan stadium tumor. Peningkatan fibrinogen juga berkaitan dengan inflamasi sistemik, peningkatan tumor kambuh dalam waktu 3 tahun, dan penurunan laju *survival* dengan *hazard ratio* sebesar 5.19 ($P<0.001$, CI 95% 2.28-11.83).^[13]

Artikel ketiga oleh Zhang *et al* merupakan penelitian kohort retrospektif pada 308 pasien dengan HCC. Subjek merupakan pasien terdiagnosis HCC di *Hospital of Chongqing Medical University* yang memiliki usia ≥ 18 tahun, ter-follow-up dengan lengkap, memiliki data fibrinogen plasma saat diagnosis, dan tidak terdiagnosis karsinoma kolangiohepatik ataupun metastasis liver. Penelitian ini meneliti faktor risiko yang berkaitan dengan kekambuhan tumor dan *overall survival*. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan fibrinogen berhubungan dengan HCC stadium lanjut, invasi vena portal, peningkatan jumlah tumor, dan peningkatan ukuran tumor. Peningkatan fibrinogen plasma juga berkaitan dengan *overall survival* dengan *hazard ratio* sebesar 1.61 ($P=0.001$, CI 95% 1.20-2.44).^[14]

Ketiga artikel tersebut sama-sama menyatakan bahwa peningkatan fibrinogen berhubungan dengan *overall survival* pasien HCC dengan hasil yang bermakna signifikan secara statistik. Ketiga artikel tersebut juga sejalan dengan penelitian pada kanker lain seperti kanker paru-paru, payudara, gaster, dan traktus bilier, dimana kadar fibrinogen yang tinggi berhubungan dengan stadium tumor pasien dan prognosis yang buruk.^[15]

Fibrinogen merupakan protein multifungsi yang mempengaruhi berbagai proses selular pada saat tumorigenesis dan metastasis. Fibrinogen adalah salah satu komponen matriks ekstraselular yang banyak ditemui dan berhubungan dengan sel tumor. Fibrinogen memproduksi sinyal proliferasif sebagai pendukung ikatan *growth factor* seperti FGF-2 dan VEGF.^[16,17] Ikatan *growth factor* ini menyebabkan promosi adesi selular, proliferasi dan migrasi ketika angiogenesis dan pertumbuhan sel tumor. Selain itu,

deposisi fibrinogen di sekitar tumor dapat meningkatkan interaksi antara sel tumor dengan trombosit, yang kemudian membentuk trombin. Lapisan fibrinogen juga melindungi sel tumor terhadap sifat sitotoksitas sel *natural killer* dengan trombin.^[18] Protein inflamasi seperti interleukin 6 dan *C reactive protein* (CRP) juga meningkatkan sekresi fibrinogen. Peningkatan interleukin 6 dan CRP pada serum berhubungan juga dengan malnutrisi dan performa yang buruk.^[15]

SIMPULAN

Kanker secara umum berhubungan dengan keadaan hiperkoagulasi pasien. Berdasarkan artikel yang telah ditelaah, peningkatan tingkat fibrinogen plasma berhubungan dengan semakin besarnya ukuran tumor, jumlah tumor, adanya invasi tumor ke vaskular, stadium tumor, overall survival pada pasien karsinoma hepatoselular. Oleh sebab itu, fibrinogen dapat berperan sebagai salah satu faktor prognostik pada karsinoma hepatoselular.

SARAN

Penulis merekomendasikan agar pemeriksaan fibrinogen plasma dilakukan pada pasien yang terdiagnosis karsinoma hepatoselular. Hal tersebut bermanfaat untuk menentukan seberapa agresif klinisi dalam penatalaksanaan pasien tersebut. Selain itu hal tersebut juga bermanfaat untuk mengedukasi pasien dan/atau keluarga pasien. Penulis juga menyarankan pada penelitian selanjutnya agar melakukan meta-analisis terhadap topik ini untuk mendapatkan *pooled harm-ratio* peningkatan kadar fibrinogen berdasarkan beberapa penelitian yang sudah dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Carr BI. tumors of the liver and biliary tree. In : Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editor. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw Hill; 2011. 544-50.
2. Roberts LR. Liver and biliary tract tumors. In : Goldman L, Schafer AI, editor. GoldmanCecil medicine. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. 1481-93.
3. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy. Neoplasia. 2002 Nov; 4(6): 465-473.
4. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and distribution of fibrinogen. Br J Haematol. 1972; 22: 681-700.
5. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. Elevated plasma fibrinogen levels are associated with a poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. Oncology. 2013 November; 85: 269-277.

6. Jiang HG, Li J, Shi SB, Chen P, Ge LP, Jiang Q, Tang XP. Value of fibrinogen and D-dimer in predicting recurrence and metastasis after radical surgery for non-small cell lung cancer. Med Oncol. 2014 July; 31(7).
7. Wen J, Yang Y, Ye F, Huang X, Li S, Wang Q, Xie X. The preoperative plasma fibrinogen level is an independent prognostic factor for overall survival of breast cancer patients who underwent surgical treatment. Breast. 2015 Dec; 24(6).
8. Yu X, Hu F, Yao Q, Li C, Zhang H, Xue Y. Serum fibrinogen levels are positively correlated with advanced tumor stage and poor survival in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: a large cohort retrospective study. BMC Cancer. 2016 July; 16.
9. Li H, Zhao T, Ji X, Liang S, Wang Z, Yang Y, Yin J, Wang R. Hyperfibrinogenemia predicts poor prognosis in patients with advanced biliary tract cancer. Tumour Biol. 2016 Mar; 27(3).
10. Waller LP, Deshpande V, Prysopoulos N. Hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. World Journal of Hepatology. 2015 November; 7(26): 2648-63.
11. Byam J, Renz J, Millis JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Surgery and Nutrition. 2013 February; 2(1): 22-30.
12. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchoff T. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma. British Journal of Cancer. 2005 May; 92(10): 1862-8.
13. Liu Z, Guo H, Gao F, Shan Q, Li J, Xie H, et al. Fibrinogen and D-dimer levels elevate in advanced hepatocellular carcinoma: High pretreatment fibrinogen levels predict poor outcomes. Hepatology Research. 2017; 2017.
14. Zhang X, Long Q. Elevated serum plasma fibrinogen is associated with advanced tumor stage and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. Medicine. 2017 March; 96(17).
15. Sheng L, Luo M, Sun X, Lin N, Mau W, Su D. Serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable nonsmall cell lung cancer. International Journal of Cancer. 2017; 133(2013): 2720-2725 Sahni A, Simpson-Haidaris PJ
16. Sahni SK, et al. Fibrinogen synthesized by cancer cells augments the proliferative effect of fibroblast growth factor2 (FGF-2). J Thromb Haemost 2008; 6: 176-83.
17. Sahni A, Francis CW. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation. Blood 2000; 96: 3772-3778
18. Zheng S, Shen J, Jiao Y, et al. Platelets and fibrinogen facilitate each other in protecting tumor cells from natural killer cytotoxicity. Cancer Sci 2009; 100: 859-65.