

Insidensi dan Karakteristik Karsinoma Hepatoseluler Di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda

Incidence and Characteristics of Hepatocellular Carcinomas in RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda

Dinda Aprilistya Puri^{1,*}, Sinta Murti², Yudianti Riastiti³

¹Program Studi Kedokteran Universitas Mulawarman

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

³Laboratorium Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

*E-mail: dindaapuri28@gmail.com

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary liver cancer that resulted from abnormal hepatocyte proliferation. HCC ranked fifth in the incidence of cancer cases and was the fourth leading cause of cancer death in the world in 2018. HCC patients have a poor prognosis and a low survival rate. This study aims to discover the incidence and characteristics of hepatocellular carcinoma in Abdul Wahab Sjahranie Regional Public Hospital Samarinda. The study design is a retrospective descriptive study. Data were obtained from patients' medical records data from February 2017 – February 2020. The result of this study were 206 HCC patients. From 206 patients, 82,5% were male and the oldest age group was 50-59 years old (33,5%); Hepatitis B (62,6%) was the most prevalent risk factor; 60,7% patients showed an increased level of AFP; 43,7% matched Child-Pugh B classification; 22,3% showed stage B BCLC; the most commonly used therapy was no-intervention therapy (93,2%). Survival rate was significantly affected by Child-Pugh classification ($p=0,03$) and BCLC stage ($p=0,025$). According to this study result, we can conclude that HCC incidence in the last 3 years is still high; HCC patients were predominantly male than female; the oldest age group was 50-59 years old; the most prevalent risk factor was Hepatitis B; HCC patients were more likely to develop increased AFP level; the most prevalent Child-Pugh classification was Child-Pugh B; the most prevalent stage was stage B and; 1-year survival rate was affected by Child-Pugh classification and BCLC stage.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, incidence, characteristics, the survival rate

Abstrak

Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan kanker hati primer yang terjadi akibat tumbuhnya sel hepatosit secara abnormal. KHS menduduki peringkat kelima insidensi kasus kanker terbanyak dan urutan keempat penyebab kematian akibat kanker di dunia tahun 2018. Pasien KHS memiliki prognosis yang buruk dan

survival rate yang rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui insidensi dan karakteristik karsinoma hepatoseluler di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif. Data yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari data rekam medik pasien periode Februari 2017-Februari 2020. Hasil penelitian ini terdapat 206 pasien KHS. Dari 206 pasien 82,5% adalah laki-laki dengan kelompok usia tertinggi 50-59 tahun (33,5%), hepatitis B (62,6%) menjadi faktor risiko terbanyak, 60,7% pasien mengalami peningkatan level AFP, 43,7% menunjukkan klasifikasi Child-Pugh B, 22,3% menunjukkan stadium BCLC B, terapi paling banyak diberikan adalah terapi tanpa intervensi (93,2%). *Survival rate* secara signifikan dipengaruhi oleh klasifikasi Child-Pugh ($p=0,017$) dan stadium BCLC ($p=0,037$), tetapi *survival rate* tidak dipengaruhi oleh modalitas terapi ($p=0,92$). Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa insidensi KHS pada 3 tahun terakhir masih tinggi, pasien KHS laki-laki lebih banyak daripada perempuan, kelompok usia tertinggi adalah kelompok usia 50-59 tahun, faktor risiko terbanyak adalah hepatitis B, pasien KHS lebih banyak mengalami peningkatan level AFP, klasifikasi Child-Pugh terbanyak adalah Child-Pugh B, stadium dengan jumlah terbanyak adalah stadium B, dan *survival rate* 1 tahun dipengaruhi oleh klasifikasi *Child-Pugh* dan stadium BCLC.

Kata Kunci: Karsinoma hepatoseluler, insidensi, karakteristik, survival rate

Submitted: 02 September 2020

Accepted: 19 Februari 2021

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i2.275>

■ Pendahuluan

Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan kanker hati primer yang terjadi akibat tumbuhnya sel hepatosit secara abnormal. KHS adalah salah satu kanker dengan prevalensi dan insidensi tertinggi di dunia. Insidensi KHS pada tahun 2018 mencapai 841.080 kasus sehingga menduduki peringkat kelima kejadian kanker di dunia dan peringkat keempat kanker yang menyebabkan kematian yaitu sebanyak 781.631 kasus kematian [1]. KHS di Indonesia masuk 4 besar kasus kanker dengan 18.468 kasus baru di tahun 2018 dan sekitar 18.148 orang diantaranya meninggal dunia. Tingkat kejadian KHS juga dapat dilihat berdasarkan perbandingan jenis kelamin di Indonesia KHS menempati posisi kedua pada pria dengan ASR 12.4 per 100.000 penduduk dan posisi kedelapan pada wanita dengan ASR 3.7 per 100.000 penduduk [2].

KHS dapat timbul pada semua golongan usia dengan rata-rata usia kejadian penyakit adalah 43,7 tahun[3]. Pada negara risiko tinggi dengan prevalensi HBV yang besar, rata-rata usia terdiagnosis KHS adalah usia dibawah 60 tahun. Berbagai etiologi yang menyebabkan cedera hati kronis merupakan faktor risiko dari KHS[4]. KHS memiliki prognosis yang buruk karena sifatnya yang agresif dan sebagian besar pasien KHS tidak menunjukkan gejala sampai mereka berada pada

tahap akhir penyakit sehingga terjadi keterlambatan diagnosis dan pengobatan [5]. Oleh karena itu, diagnosis dini sangat penting untuk dilakukan, salah satunya melakukan *screening test* dengan melihat kadar *alpha fetoprotein* (AFP) [6].

Penentuan stadium menjadi bagian yang penting dalam mengelola KHS karena dapat menentukan terapi yang akan diambil. Salah satu sistem stadium yang digunakan adalah *Barcelona Clinic Liver Cancer Group* (BCLC) yang mengkategorikan KHS menjadi 5 stadium [7]. Salah satu indikator penilaiannya adalah klasifikasi *Child-Pugh* (CP) yaitu berfungsi untuk menilai fungsi hati terutama pada pasien yang disertai sirosis hati. Klasifikasi CP juga mempengaruhi *survival rate* dari pasien KHS. Pasien KHS jika tidak diterapi, memiliki *survival* rata-rata alamiah adalah 4.3 bulan dan seiring meningkat sesuai dengan jenis terapi yang diberikan [5].

Berdasarkan paparan di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui tingkat insidensi dan karakteristik KHS yang meliputi usia, jenis kelamin, faktor risiko terbanyak, klasifikasi child-pugh, stadium kanker, kadar AFP, jenis terapi, dan *survival rate* dari pasien KHS di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda periode Februari 2017–Februari 2020.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif retrospektif yang dilakukan di instalasi rekam medik, laboratorium patologi klinik dan radiologi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda pada bulan Januari sampai dengan Maret 2020. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien karsinoma hepatoseluler yang terdiagnosis di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dan memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien yang terdiagnosis KHS di RSUD Abdul Wahab Sjahranie periode Februari 2017 – Februari 2020. Kriteria eksklusi adalah pasien yang terdiagnosis KHS akibat metastasis dari organ lain dan rekam medis berulang. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling*, yaitu teknik pengambilan sampel didasarkan pada suatu kriteria berdasarkan pertimbangan peneliti. Data yang

terkumpul diolah menggunakan program komputer SPSS. Hasil pengukuran variabel dalam penelitian ini akan dianalisis menggunakan metode deskriptif univariat. Sedangkan, untuk mengetahui survival rate dilakukan analisis survival Kaplan Meier.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini dilaksanakan pada pasien terdiagnosis KHS di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Jumlah pasien terdiagnosis KHS yang datanya berhasil diambil dari rekam medik bulan Februari 2017–Februari 2020 berjumlah 206 pasien. Karakteristik pasien KHS di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Karsinoma Hepatoseluler

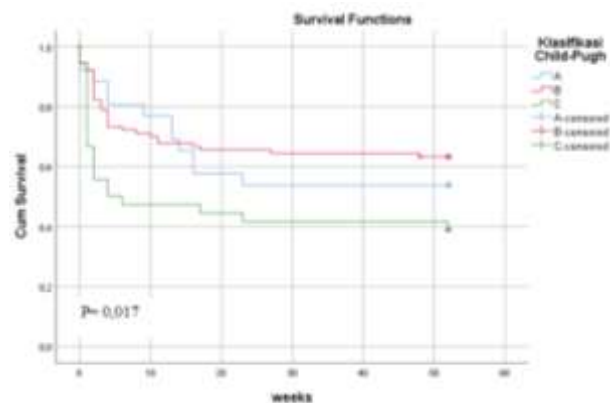
| | Karakteristik | Jumlah (n) | Persentase (%) | Rata-rata (tahun) | Min (tahun) | Max (tahun) |
|------------------------|-----------------------------|------------|----------------|-------------------|-------------|-------------|
| Jenis Kelamin | Laki-laki | 170 | 82.5 | | | |
| | Perempuan | 36 | 17.5 | | | |
| Kelompok Usia | < 20 tahun | 2 | 1 | | | |
| | 20-29 tahun | 5 | 2.4 | | | |
| | 30-39 tahun | 14 | 6.6 | | | |
| | 40-49 tahun | 44 | 21.4 | | | |
| | 50-59 tahun | 69 | 33.5 | | | |
| | 60-69 tahun | 51 | 24.8 | | | |
| | 70-79 tahun | 20 | 9.7 | | | |
| | ≥ 80 tahun | 1 | 0.5 | | | |
| | Jumlah | 206 | 100 | 54,3 | 17 | 85 |
| Faktor Risiko | Hepatitis B | 129 | 62.6 | | | |
| | Hepatitis C | 8 | 3.9 | | | |
| | Konsumsi Alkohol | 4 | 1.9 | | | |
| | Tidak diketahui | 65 | 31.6 | | | |
| Level AFP | < 200 ng/mL | 54 | 26.2 | | | |
| | ≥ 200 ng/mL | 125 | 60.7 | | | |
| Klasifikasi Child-Pugh | Tidak dilakukan pemeriksaan | 27 | 13.1 | | | |
| | A | 26 | 12.6 | | | |
| | B | 90 | 43.7 | | | |
| | C | 37 | 18 | | | |
| | Data tidak lengkap | 53 | 25.7 | | | |
| Stadium BCLC | Stadium A | 19 | 19.2 | | | |
| | Stadium B | 46 | 22.3 | | | |
| | Stadium C | 38 | 18.4 | | | |
| | Stadium D | 43 | 20.9 | | | |
| Terapi | Tidak dapat ditentukan | 60 | 29.1 | | | |
| | Operasi / Hepatektomi | 9 | 4.4 | | | |
| | TACE | 5 | 2.4 | | | |
| | Tanpa intervensi | 192 | 93.2 | | | |

Pada penelitian ini, ditemukan jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki yaitu sebanyak 170 orang (82,5%). Rata-rata usia terdiagnosis KHS adalah 54,3 tahun dengan usia terendah adalah 17 tahun dan tertinggi adalah 85 tahun. Kelompok usia paling banyak terdiagnosis KHS adalah kelompok usia 50-59 tahun sebanyak 69 orang (33,5%).

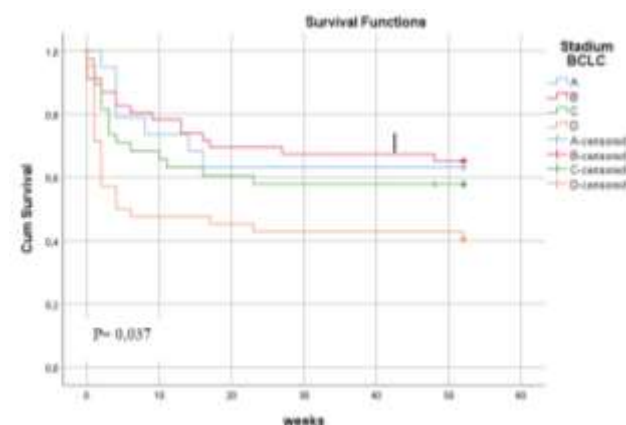
Faktor risiko yang paling banyak ditemukan pada pasien KHS adalah hepatitis B yaitu sebanyak 129 orang (62,6%). Dari 179 pasien yang telah dilakukan pemeriksaan AFP, paling banyak menunjukkan level AFP ≥200 ng/mL yaitu sebanyak 125 orang (60,7%). Dari 153 pasien yang dapat ditentukan klasifikasi Child-Pugh, paling

banyak adalah pasien dengan klasifikasi Child-Pugh B yaitu 90 orang (43,7%). Dari 146 pasien yang dapat ditentukan stadium BCLC, jumlah pasien dengan stadium B tertinggi yaitu sebanyak 46 orang (22,3%). Kemudian dilihat dari terapi, sebanyak 192 (93,2%) pasien KHS mendapatkan terapi tanpa intervensi.

Pada penelitian ini, dapat diketahui *survival rate* 1 tahun pasien KHS. Berdasarkan klasifikasi CP, nilai p-value sebesar 0,017 (Gambar 1) dengan median *survival* klasifikasi CP C 6 minggu sedangkan klasifikasi CP yang lain tidak dapat dihitung (NA). Berdasarkan stadium BCLC, nilai p-value adalah 0,037 (Gambar 2) dengan median *survival* BCLC D 6 minggu, sedangkan median *survival* dari stadium lain tidak dapat dihitung.



Gambar 1. Kurva survival rate berdasarkan klasifikasi Child-Pugh



Gambar 2. Kurva survival rate berdasarkan stadium BCLC

KHS merupakan salah satu kanker dengan insidensi tertinggi di dunia dan masuk peringkat 4 besar di Indonesia pada tahun 2018 [1]. Dalam

penelitian ini ditemukan bahwa insidensi KHS periode Februari 2017-Februari 2020 adalah 206 pasien. Hasil ini cukup tinggi dibandingkan dengan penelitian sebelumnya oleh Abdul Rahim di rumah sakit yang sama pada tahun 2011-2013 yaitu 110 pasien. Hal ini dapat menunjukkan bahwa KHS masih menjadi masalah kesehatan utama di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Peningkatan jumlah pasien KHS dapat dikarenakan semakin meningkatnya faktor risiko utama yang mempengaruhi perkembangan KHS yaitu hepatitis B dan C [8].

Pada penelitian ini kejadian KHS mendominasi pada laki-laki (82,5%) daripada perempuan (17,5%) dengan perbandingan 4,7 : 1. Hasil yang sama didapatkan pada penelitian sebelumnya [9], [10] yang mendapatkan bahwa laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Adanya kecenderungan kejadian KHS pada laki-laki dapat terjadi berkaitan dengan hormon seks. Androgen pada laki-laki dapat meningkatkan transkripsi dan replikasi dari gen HBV serta reseptor androgen dapat menghambat peran p-53, perbaikan DNA, dan memproduksi stres oksidatif [11] sementara estrogen pada wanita memiliki peran protektif yaitu menekan karsinogenesis dengan menghambat produksi IL-6 oleh sel-sel Kupffer, menurunkan transkripsi DNA atau RNA virus hepatitis sehingga menurunkan proliferasi dan kerusakan sel [12]. Disamping itu, konsumsi alkohol yang tinggi dan kebiasaan merokok juga menjadi alasan meningkatnya risiko kejadian KHS pada laki-laki [13].

Pada penelitian ini, rata-rata terdiagnosis KHS adalah 54,3 tahun dengan persentase kelompok usia terbanyak adalah kelompok usia 50–59 tahun (33,5%). Tidak jauh berbeda dengan penelitian multisenter di RS Sakit Cipto Mangunkusomo dan RS Dharmais Jakarta yaitu usia rata-rata terdiagnosis KHS adalah 55 tahun[14]. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ayuningtyas [15] di RSUP Dr Kariadi Semarang, dimana didapatkan kelompok usia dengan pasien KHS terbanyak adalah 51-60 tahun (58,8%) dan juga penelitian Rizki [16] di RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 didapatkan kelompok pasien KHS terbanyak adalah 51-60 tahun (61,5%). Sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa di beberapa wilayah dengan risiko tinggi, kejadian KHS meningkat setelah usia 20 tahun dan mencapai puncaknya pada usia 50 tahun keatas [17]. Selain itu, dengan adanya program nasional berupa kegiatan deteksi dini hepatitis B dan pemberian

vaksin hepatitis B pada kelompok ibu hamil sebagai upaya pencegahan penularan secara vertikal yaitu ibu ke anak saat dilahirkan [18] menyebabkan berkurangnya kasus infeksi HBV pada usia muda sehingga mengurangi jumlah kasus KHS di usia muda pula [19]. Penyebab tingginya kasus KHS pada usia tua karena perjalanan penyakit yang bersifat kronis. Pada usia tua terjadi akumulasi dari sel-sel tua yang menciptakan lingkungan mikro dalam jaringan yang mendukung perkembangan dari kanker. Selain itu, sel-sel tua memicu inisiasi kanker [20].

Sekitar 60-80 % kasus KHS di Asia diawali dengan infeksi HBV. Indonesia menduduki peringkat kedua kasus hepatitis B terbanyak di negara South East Asia Region (SEAR) setelah Myanmar. Diketahui sekitar 28 juta penduduk di Indonesia terinfeksi HBV [21]. Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa hepatitis B (62,6%) merupakan faktor risiko tertinggi pada pasien KHS diikuti hepatitis C (3,9%) dan konsumsi alkohol (1,9%). Pada hepatitis B masuknya DNA virus ke dalam sel-sel hepatosit pejamu menghasilkan mutagenesis yang menyebabkan ketidakstabilan genom. Mutasi yang terjadi dapat menyebabkan pertumbuhan tidak terkendali dari sel-sel hepatosit yang dapat mengganggu regulasi transkripsi sel, degradasi protein, proliferasi sel, apoptosis serta membuat hepatosit menjadi sensitif terhadap faktor-faktor karsinogenik [22]. Berkembangnya KHS dari infeksi hepatitis C diyakini karena HCV secara langsung bersifat sitopatogenik yaitu inti protein virus hepatitis C bertanggung jawab atas hepatokarsinogenesis dengan memodulasi proliferasi sel, apoptosis dan respon imun [23]. Dari hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa konsumsi alkohol merupakan faktor risiko KHS dengan memicu KHS adalah terakumulasinya asetildehida dan radikal bebas yang dapat mempengaruhi stres oksidatif, apoptosis, nekrosis dan nekroptosis [24].

Pada penelitian ini, ditemukan sebagian besar pasien KHS yang dilakukan pemeriksaan kadar AFP mengalami peningkatan ≥ 200 ng/mL (60,7%). Hasil ini sejalan dengan penelitian di RS Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2013-2014 yang mendapatkan hasil serupa [5]. Hasil ini menunjukkan bahwa AFP merupakan biomarker yang dapat digunakan dalam membantu menegakkan diagnosis KHS. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Jang, *et al* [25] menunjukkan bahwa AFP merupakan biomarker tunggal terbaik yang dapat membantu menegakkan diagnosis

dibandingkan dengan tumor marker lainnya seperti PIVKA-II, OPN, dan DKK-1.

Klasifikasi *Child-Pugh* merupakan sebuah sistem skoring yang berfungsi untuk menilai keparahan dari disfungsi hati yang selanjutnya dikaitkan dengan prognosis dari pasien [26]. Hasil skoring CP pasien KHS yang terdata dalam penelitian ini paling banyak masuk ke dalam klasifikasi CP B (43,7%). Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan pasien terbanyak dengan klasifikasi CP B yaitu masing-masing 57,1% [9] dan 52,4% [10]. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien terdiagnosis KHS ketika sudah ada kerusakan hati yang sedang hingga parah dan merujuk pada sirosis hati. Pada sirosis hati terjadi disfungsi telomer serta aktivasi sel-sel stellate yang dapat meningkatkan produksi sitokin dan memproduksi stres oksidatif dimana keduanya dapat meningkatkan proliferasi hepatosit sehingga berkembang menjadi KHS [23].

Pada penelitian ini, pasien KHS paling banyak berada pada stadium BCLC B (22,3%), diikuti stadium D (20,9%), stadium C (18,4%) dan paling rendah adalah stadium A (9,2%). Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Oktavia [9] yang mendapatkan stadium BCLC terbanyak adalah stadium B sebanyak 74 pasien (40,7%), dan sejalan dengan penelitian Nadhim [10] yaitu sebanyak 41 pasien (39,8%) dengan stadium BCLC B. Tingginya jumlah stadium yang lebih lanjut yaitu stadium B, C, dan D dari pada stadium A dapat terjadi karena masih kurangnya pengawasan pada pasien-pasien yang memiliki faktor risiko tinggi, sehingga diagnosis dini tidak dapat dilakukan dan pasien jatuh ke dalam stadium yang lebih lanjut.

Pada penelitian ini, terapi pasien yang paling banyak diberikan pada penderita KHS adalah pengobatan tanpa intervensi seperti pengobatan suportif, simptomatik maupun KIE dengan jumlah 192 pasien (93,2%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya di RSUD Haji Adam Malik Medan tahun 2016-2017 dimana terdapat 78% menjalani pengobatan simptomatik [9]. Pemilihan modalitas terapi biasanya berdasarkan pada stadium pasien, namun dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa masih banyaknya pasien KHS yang mendapatkan terapi tidak sesuai dengan stadiumnya.

Dari analisis survival Kaplan Meier dapat diketahui *survival rate* 1 tahun pasien KHS berdasarkan klasifikasi Child-Pugh dan stadium BCLC masing-masing memiliki nilai $p < 0,05$ (p -value klasifikasi Child-pugh = 0,017; stadium

BCLC = 0,037). Hal ini membuktikan bahwa klasifikasi Child-Pugh dan stadium BCLC berpengaruh pada *survival rate* pasien KHS.

Berdasarkan klasifikasi CP *survival rate* 1 tahun pasien KHS paling tinggi adalah CP B (53,8%) diikuti CP A (63,3) dan terendah adalah CP C (40,5%) [**Gambar 1**]. Median *survival rate* yang dapat terhitung adalah CP C yaitu 6 minggu. Hasil yang serupa juga dapat dilihat dalam penelitian terdahulu yang mendapatkan hasil bahwa klasifikasi *Child-Pugh* C memiliki *survival rate* 1 tahun yang paling rendah yaitu 17,2% dengan median *survival* 2 bulan [27]. Klasifikasi CP dapat merefleksikan fungsi hati. Semakin tinggi nilai CP maka semakin buruk fungsi hati, dimana hal ini dapat menurunkan angka *survival rate* pasien KHS.

Berdasarkan stadium BCLC, *survival rate* 1 tahun pasien KHS dengan stadium BCLC A, B, dan C diatas 50% masing-masing 63,2%, 65,2% dan 57,9% sedangkan *survival rate* terendah adalah pasien dengan stadium D 41,9% [**Gambar 2**] dengan median 6 minggu. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Wang, *et al* [27] yang mendapatkan hasil *survival rate* 1 tahun terendah yaitu stadium D 17,7% dengan median *survival* 2 bulan dan penelitian multisenter oleh Hasan, *et al* [14] yang mendapatkan hasil bahwa median *survival* terendah pada pasien KHS dengan stadium D yaitu 9 bulan. Rendahnya *survival rate* pada pasien dengan stadium D dapat dikaitkan dengan ada tidaknya metastasis pada stadium tersebut, salah satunya ke vena porta. Adanya trombus pada vena porta akan memperburuk prognosis dan menurunkan angka *survival rate*.

■ Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa, insidensi karsinoma hepatoseluler di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda mengalami peningkatan dalam 3 tahun terakhir dimana didominasi pasien berjenis kelamin laki-laki dengan kelompok usia tertinggi adalah kelompok usia 50-59 tahun. Hepatitis B merupakan faktor risiko terbanyak dan sebagian besar pasien KHS mengalami peningkatan kadar AFP. Klasifikasi CP terbanyak adalah CP B dan stadium BCLC B. Dalam penelitian ini, jenis terapi yang paling banyak digunakan adalah terapi tanpa intervensi. Klasifikasi CP dan stadium BCLC memiliki pengaruh yang signifikan terhadap *survival rate* 1 tahun pasien KHS. Kami

menyarankan untuk dilakukannya pengawasan dan pemeriksaan rutin pada orang-orang yang memiliki faktor risiko tinggi KHS agar dapat KHS dapat dideteksi secara dini sehingga mengurangi angka insidensi serta meningkatkan *survival rate* 1 tahun pasien KHS.

■ Daftar Pustaka

- [1] Globocan 2018, "Liver Cancer Global WHO Report," *Iarc*, vol. 876, pp. 2018–2019, 2018, [Online]. Available: <http://gco.iarc.fr/today>.
- [2] World Health Organization, "Indonesia Source GLOBOCAN 2018," *Int. Agency Res. Cancer*, vol. 256, pp. 1–2, 2019, [Online]. Available: <http://gco.iarc.fr/>.
- [3] W. Desen and W. Japaries, *Buku Ajar Onkologi Klinis Edisi 2*. Jakarta: FKUI, 2013.
- [4] J. A. Marrero *et al.*, "Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases," *Hepatology*, vol. 68, no. 2, pp. 723–750, 2018, doi: 10.1002/hep.29913.
- [5] I. M. Loho, L. Siregar, A. S. Wasposito, and I. Hasan, "Current Practice of Hepatocellular Carcinoma Surveillance," *Acta Med. Indones.*, vol. 50, no. 4, pp. 353–360, 2018.
- [6] R. A. Gani, M. Suryamin, I. Hasan, C. R. A. Lesmana, and A. Sanityoso, "Performance of Alpha Fetoprotein in Combination with Alpha-1-acid Glycoprotein for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Among Liver Cirrhosis Patients," *Acta Med. Indones.*, vol. 47, no. 3, pp. 216–222, 2015.
- [7] A. Kinoshita, H. Onoda, N. Fushiya, K. Koike, H. Nishino, and H. Tajiri, "Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives," *World J. Hepatol.*, vol. 7, no. 3, pp. 406–424, 2015, doi: 10.4254/wjh.v7.i3.406.
- [8] Tim Riskesdas 2018, *Laporan Provinsi Kalimantan Timur Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2019.
- [9] S. H. Oktavia, "Profil dan Faktor Risiko Penderita Karsinoma Hepatoseluler di RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2016 – 2017," 2017.
- [10] M. RP and H. Hardian, "Distribusi Geografis Dan Tingkat Keparahan Pasien Karsinoma Hepatoseluler Etiologi Virus Hepatitis B Di Rs.Dr Kariadi," *J. Kedokt. Diponegoro*, vol. 5, no. 4, pp. 1291–1302, 2016.
- [11] M. Montella *et al.*, "Role of Sex Hormones in the Development and Progression of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma," *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/854530.
- [12] A. Aljumah *et al.*, "Clinical presentation and risk factors of hepatocellular carcinoma in Saudi Arabia: A tertiary care center experience," *Saudi J.*

- Gastroenterol.*, vol. 22 (7 Supp, p. S1, 2016, [Online]. Available: <https://uhn.idm.oclc.org/login?url=http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexb&AN=627782179>
<http://nt2yt7px7u.search.serialssolutions.com/?sid=OVID:Embase&genre=article&id=pmid:&id=doi:&issn=1998-4049&volume=22&issue=7+Suppl>.
- [13] U. Budihusodo, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati*. Jakarta: Sagung Seto, 2012.
- [14] Hasan I *et al.*, "Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Its Mortality Rate : A Multicenter Study in Indonesia," *Arch. Cancer Res.*, vol. 7, pp. 1–7, 2019, doi: 10.21767/2254-6081.100191.
- [15] I. Ayuningtyas and H. D. Purnomo, "Karakteristik Klinis Pasien Karsinoma Hepatoseluler: Studi Kasus Di Rsup Dr Kariadi Semarang Periode 2010-2012," pp. 38–44, 2014, [Online]. Available: <http://eprints.undip.ac.id/44757/>.
- [16] Muslimah Derajatun Rizki, "PROFIL KEJADIAN KARSINOMA HEPATOSELULER DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI TAHUN 2017," 2018.
- [17] M. Mohammadian, N. Mahdaviifar, A. Mohammadian-Hafshejani, and H. Salehiniya, "Liver cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors," *World cancer Res. J.*, vol. 5, no. 2, p. e1082, 2018, [Online]. Available: <https://www.wcrj.net/wp-content/uploads/sites/5/2018/06/e1082-Liver-cancer-in-the-world-Epidemiology-incidence-mortality-and-risk-factors.pdf>.
- [18] K. K. RI, "Infodatin Situasi Penyakit Hepatitis B di Indonesia Tahun 2017," *Pus. Data dan Inf.*, p. 6, 2017, doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- [19] N. S. A. Gumilas, I. M. Harini, T. Sylviningrum, W. Djatmiko, and L. Rujito, "Hepatitis B as hepatocellular carcinoma (HCC) risk factor in the south region of Java, Indonesia," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1246, no. 1, 2019, doi: 10.1088/1742-6596/1246/1/012013.
- [20] S. Pascual, I. Herrera, and J. Irurzun, "New advances in hepatocellular carcinoma," *World J. Hepatol.*, vol. 8, no. 9, pp. 421–438, 2016, doi: 10.4254/wjh.v8.i9.421.
- [21] "infodatin-hepatitis 1.pdf."
- [22] P. Rawla, T. Sunkara, P. Muralidharan, and J. P. Raj, "Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma," *Wspolczesna Onkol.*, vol. 22, no. 3, pp. 141–150, 2018, doi: 10.5114/wo.2018.78941.
- [23] A. J. Sanyal, S. K. Yoon, and R. Lencioni, "The Etiology of Hepatocellular Carcinoma and Consequences for Treatment," *Oncologist*, vol. 15, no. S4, pp. 14–22, 2010, doi: 10.1634/theoncologist.2010-s4-14.
- [24] P. Ramadori, F. J. Cubero, C. Liedtke, C. Trautwein, and Y. A. Nevzorova, "Alcohol and hepatocellular carcinoma: Adding fuel to the flame," *Cancers (Basel)*, vol. 9, no. 10, pp. 1–22, 2017, doi: 10.3390/cancers9100130.
- [25] E. S. Jang, S. H. Jeong, J. W. Kim, Y. S. Choi, P. Leissner, and C. Brechot, "Diagnostic performance of alpha-fetoprotein, protein induced by Vitamin K absence, osteopontin, Dickkopf-1 and its combinations for hepatocellular carcinoma," *PLoS One*, vol. 11, no. 3, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0151069.
- [26] Y. Peng, X. Qi, and X. Guo, "Child-pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis a systematic review and meta-analysis of observational studies," *Med. (United States)*, vol. 95, no. 8, pp. 1–29, 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000002877.
- [27] C. Y. Wang and S. Li, "Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China," *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, no. 4, p. e14070, 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000014070.