

Hubungan Kadar Alpha Fetoprotein dengan Derajat Keparahan Karsinoma Hepatoseluler

Correlation of Alpha Fetoprotein Level and the Severity of Hepatocellular Carcinoma

Favian R. Fadillah¹, Linda W. A. Rotty,² Cerelia E. C. Sugeng²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: favianravi29@gmail.com

Received: March 17, 2024; Accepted: June 17, 2024; Published online: June 23, 2024

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver tumor and ranks third as the highest cause of cancer-related mortality. Hepatitis B virus infection is a risk factor found in 50% of subjects, while the remaining 50% have non-hepatitis B and non-hepatitis C etiologies. Alpha-fetoprotein (AFP) and the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) are the most widely used biological marker and disease staging system. This study aimed to determine the relationship between AFP levels and BCLC stages in HCC patients at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital, Manado. This was a retrospective and analytical study with a cross-sectional approach using patient medical records as samples. The results showed a total of 56 HCC patients, consisting of 43 males and 13 females, obtained using consecutive sampling techniques. Each variable was categorized into two groups: ≤ 200 ng/ml and > 200 ng/ml for AFP; and operable (BCLC 0/A) and non-operable (BCLC B/C/D) for BCLC staging. There were two patients (3.6%) in the operable category and 54 patients (96.4%) in the non-operable category. Fisher's exact test results showed no significant relationship between AFP levels and disease severity in HCC patients ($p=0.228$). In conclusion, there is no significant relationship between alpha-fetoprotein levels and disease severity in hepatocellular carcinoma patients.

Keywords: alpha-fetoprotein levels; hepatocellular carcinoma; BCLC staging

Abstrak: Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan tumor primer pada hati yang paling umum terjadi dan menyandang peringkat ke-3 sebagai penyumbang angka kematian tertinggi yang disebabkan oleh kanker. Infeksi virus hepatitis B merupakan faktor risiko yang ditemukan pada 50% subjek dan sisanya (50%) memiliki etiologi non hepatitis B dan non hepatitis C. *Alpha fetoprotein* (AFP) dan *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) merupakan penanda biologis dan sistem pemeringkatan derajat penyakit yang paling banyak digunakan saat ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar AFP dengan derajat BCLC pada subjek KHS di RSUP. Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Penelitian ini merupakan retrospektif analitik dengan pendekatan potong lintang yang menggunakan rekam medis pasien sebagai sampel penelitian. Hasil penelitian mendapatkan 56 pasien KHS terdiri dari 43 laki-laki dan 13 perempuan dengan menggunakan teknik *consecutive sampling*. Masing-masing variabel dikategorikan menjadi dua kelompok, yaitu ≤ 200 ng/ml dan > 200 ng/ml untuk AFP, serta *operable* (BCLC 0/A) dan *non-operable* (BCLC B/C/D) untuk *staging* BCLC. Terdapat dua subjek (3,6%) untuk kategori *operable* dan 54 subjek (96,4%) untuk kategori *non-operable*. Hasil uji *Fisher's exact* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar AFP dengan derajat keparahan penyakit pada pasien KHS ($p=0,228$). Simpulan penelitian ini ialah tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar *alpha fetoprotein* dengan derajat keparahan penyakit pada pasien karsinoma hepatoseluler.

Kata kunci: kadar *alpha-fetoprotein*; karsinoma hepatoseluler; BCLC *staging*

PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan tumor primer pada hati yang paling umum terjadi dan menyandang peringkat ke-3 sebagai penyumbang angka kematian tertinggi di dunia yang disebabkan oleh kanker.¹ Secara global, jumlah kasus baru dan kematian masing-masing menyentuh angka kurang lebih 900.000 dan 830.000 setiap tahunnya.² Hampir di seluruh belahan dunia, tingkat kejadian dan mortalitas pada laki-laki 2 hingga 3 kali lipat lebih tinggi dibanding perempuan. Karsinoma hepatoseluler di Indonesia menempati urutan ke-5 sebagai kanker dengan penyumbang angka kejadian baru terbanyak dan urutan ke-3 sebagai kanker yang paling banyak diderita oleh laki-laki, dengan angka masing-masing sebesar 21,392 dan 16,412 dan persentase masing-masing sebesar 5,4% dan 9%. Sebanyak 234,511 penderita di Indonesia meninggal akibat penyakit ini.^{3,4}

Virus hepatitis B bertanggung jawab pada kurang lebih 50% dari kasus, membuat infeksi virus ini merupakan faktor risiko yang paling signifikan.⁵ Risiko yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis C menunjukkan penurunan secara substansial sebagai respon terhadap tercapainya *sustained virologic response (SVR)* pada pasien yang menjalani pengobatan dengan obat-obatan antivirus.⁶ Pasien dengan sirosis masih dianggap sebagai pasien dengan risiko tertinggi untuk mengidap KHS walaupun sudah dinyatakan terbebas dari infeksi virus hepatitis C. Steatohepatitis, yang merupakan tingkat lanjut dari perlemakan hati yang bukan disebabkan oleh alkohol, yang diasosiasikan dengan sindrom metabolik atau diabetes melitus merupakan etiologi dengan laju pertumbuhan tercepat, utamanya di belahan bumi Barat.⁷ Selain itu, asam aristolokat dan tembakau dilaporkan berperan pada proses mutasi yang menyebabkan kedua senyawa tersebut bersifat sebagai kofaktor potensial untuk patogenesis KHS.⁸

Salah satu metode pemeriksaan KHS ialah dengan penanda serum tumor. Umumnya metode ini tidak dapat dilakukan secara independen untuk penegakan diagnosis KHS, melainkan harus dikombinasikan dengan metode pemeriksaan lainnya seperti pemeriksaan radiologi untuk penegakan diagnosis. Dari berbagai penanda serum tumor, yang paling berguna dan banyak digunakan ialah *alpha fetoprotein (AFP)*.⁹ Biomarker ini telah melewati lima fase validasi oleh *Early Detection Research Network of National Cancer Institute*, sehingga AFP direkomendasikan untuk penggunaan klinis.¹⁰

Penanda serum tumor berperan sebagai alat bantu untuk penegakan diagnosis dan juga prognosis. Namun demikian rendahnya sensitivitas, spesifisitas, dan masih kontroversialnya ambang batas optimal untuk diagnosis dari AFP membuat panduan Asian dan *Western* tidak merekomendasikan penggunaan AFP sebagai alat pemeriksaan independen. Fungsi lain dari AFP ialah alat untuk surveilans. Walaupun pemeriksaan AFP sebagai alat pengawasan bukan hal yang harus dilakukan menurut panduan negara Barat, mayoritas asosiasi profesional di Asia dan penemuan terbaru merekomendasikan penggunaannya sebagai tambahan terhadap pemeriksaan dengan *abdominal ultrasound*.¹¹

Selama bertahun-tahun, beberapa metode telah dirancang untuk mengklasifikasikan tingkat keparahan dari KHS, tetapi *staging Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* tetap menjadi pilihan karena kemampuannya untuk memprediksi hasil dan membantu dalam perencanaan pilihan pengobatan berdasarkan tingkatan. Pasien dengan KHS dikategorikan berdasarkan klasifikasi BCLC menjadi empat tingkatan, yaitu tingkat awal (tingkat A), tingkat menengah (tingkat B), tingkat lanjut (tingkat C), dan tingkat akhir (tingkat D) berdasarkan ekstensi dari tumor, fungsi hati, status fisik, dan gejala yang berkaitan dengan kanker.¹² Selain untuk menentukan penderajatan dari keparahan KHS, sistem ini juga sering digunakan untuk menentukan eligibilitas dalam uji klinis.¹¹ Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka penulis terdorong untuk mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan kadar AFP dengan derajat keparahan KHS pada penderita KHS di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan metode analitik yang menggunakan

pendekatan waktu retrospektif. Data yang digunakan ialah data sekunder berupa rekam medis pasien. Penelitian berlangsung dari bulan Agustus hingga September 2023 bertempat di Poli Gastroenterohepatologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado. Sebanyak 56 sampel yang memenuhi kriteria inklusi berupa pasien KHS, memiliki informasi kadar AFP dan komponen yang diperlukan dalam penentuan tingkat keparahan penyakit berdasarkan BCLC *staging system* yang meliputi skor Child-Pugh, ECOG PS, dan MRI berhasil dikumpulkan menggunakan metode *consecutive sampling*. Kadar AFP dikelompokkan menjadi dua, yaitu ≤ 200 ng/ml dan > 200 ng/ml. Tingkat keparahan BCLC juga dikategorikan menjadi dua, yaitu *operable* (BCLC 0/A) dan *non-operable* (BCLC B/C/D). Uji Fisher's Exact digunakan untuk mengetahui hubungan antara kedua variabel.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik pasien pada penelitian ini berdasarkan usia, jenis kelamin, etiologi, dan derajat keparahan KHS. pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (76,7% vs 23,3%); etiologi hepatitis B sama banyak dengan non hepatitis B/C, dengan derajat keparahan tertinggi ialah BCLC C (46,42%) yang sedikit lebih tinggi daripada BCLC D (44,64%).

Tabel 1. Karakteristik variabel penelitian

Variabel	Total (%)	Min	Max	Median	Mean \pm SD
AFP (ng/ml)	56 (100%)	0,65	>1000		
Usia		34	81	59	58,57 \pm 10,90
Jenis kelamin					
Laki-laki	43 (76,7%)				
Perempuan	13 (23,3%)				
Etiologi					
Hepatitis B	28 (50%)				
Non hepatitis B	28 (50%)				
Non hepatitis C					
Derajat keparahan					
BCLC A	2 (3,57%)				
BCLC B	3 (5,35%)				
BCLC C	26 (46,42%)				
BCLC D	25 (44,64%)				

Tabel 2 memperlihatkan hasil uji *Fisher's exact* yang mendapatkan nilai $p=0,228$; hal ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar AFP dengan derajat keparahan penyakit pada pasien KHS di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

Tabel 2. Analisis hubungan kadar AFP dengan derajat keparahan penyakit pada pasien KHS

Derajat Keparahan	Kadar AFP				Nilai p
	≤ 200 ng/ml		> 200 ng/ml		
	f	%	f	%	
Operable	0	0	2	3,6	0,228
Non-operable	29	51,8	25	44,6	
Total	29	51,8	27	48,2	

BAHASAN

Karsinoma hepatoseluler merupakan neoplasma keganasan hati primer yang tipikalnya berkembang dari riwayat sirosis dan disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B pada sebagian besar

kasus di Asia.¹³ Selain etiologi, terdapat beberapa aspek lain yang diketahui berkorelasi dengan kejadian KHS, seperti usia dan jenis kelamin. Potensi laki-laki untuk terkena KHS di seluruh negara dua hingga tiga kali lipat lebih tinggi jika dibandingkan dengan perempuan.¹⁴ Disparitas ini juga berlaku untuk potensi rekurensi setelah penanganan kuratif hepatektomi. Fakta ini dikemukakan oleh sebuah studi kohort retrospektif di China yang meninjau pasien KHS yang telah menerima penanganan tersebut.¹⁵ Pola hidup tidak sehat seperti konsumsi alkohol dan merokok yang lebih kontras pada pria melatarbelakangi kerentanan pria terhadap penyakit ini. Selain itu, faktor genetik seperti gen kromosom Y juga berperan dalam perbedaan insidens dan keagresifan dari KHS antara laki-laki dan perempuan. *Sex-determining region Y*, yang merupakan salah satu gen pada kromosom Y, berfungsi untuk mengkode protein *testis-determining factor* (TDF). Perkembangan karakteristik seksual laki-laki dan juga diferensiasi jaringan-jaringan lainnya seperti sistem saraf pusat dan tepi, digestif, dan hati, didukung oleh protein ini, namun, terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa protein ini memiliki sumbangsih dalam perkembangan KHS.¹⁶

Progresivitas KHS didasari oleh berbagai mekanisme yang terjadi pada jalur-jalur persinyalan intrasel yang memiliki efek pada pertumbuhan, diferensiasi, proliferasi, vaskularisasi, hingga potensi metastase dari sel.¹⁷ Dalam melakukan skrining KHS, pemeriksaan biomarker merupakan opsi yang dapat dilakukan untuk menunjang diagnosis jika digabungkan dengan pemeriksaan lainnya. Di antara berbagai opsi pemeriksaan biomarker, AFP yang paling banyak digunakan untuk skrining, penegakan diagnosis, pengawasan, dan penentuan prognosis. Selain itu, kadar dari AFP juga dapat dijadikan indikator terkait efektivitas dari terapi yang diberikan.¹² Sebuah penelitian yang menggunakan data 81,520 pasien KHS di Korea Selatan pada kurun tahun 2008-2014 mengemukakan bahwa penggunaan AFP sebagai biomarker dan frekuensi pengujiannya memiliki pengaruh bermakna terhadap kelangsungan hidup keseluruhan (*overall survival*) dan prospek penanganan kuratif pada pasien KHS.¹⁸

Terdapat beberapa penelitian yang telah menunjukkan adanya hubungan antara kadar AFP dengan derajat keparahan menurut skor BCLC. Penelitian yang dilakukan di Pakistan oleh Hamayun et al¹⁹ menunjukkan adanya korelasi positif yang bermakna antara derajat BCLC dengan KHS ($r=0,834$, $p=0,001$). Jearth et al¹¹ dalam penelitian yang dilaksanakan di India juga menunjukkan bahwa pasien KHS dengan derajat BCLC C/D memiliki proporsi kadar AFP yang secara bermakna lebih tinggi dibanding dengan pasien dengan derajat BCLC 0/A/B ($p\leq 0,001$). Selain itu, penelitian oleh Nursriyanti et al²⁰ di Indonesia juga menunjukkan adanya perbedaan bermakna dari kadar AFP di antara derajat BCLC dengan kadar tertinggi terdapat pada derajat BCLC D ($p=0,05$).

Penelitian ini dilaksanakan di Poli Gastroenterohepatologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada bulan September 2023 dan setelah melakukan seleksi data berdasarkan kriteria inklusi eksklusif didapatkan jumlah data sebanyak 56 pasien. Karakteristik pasien ialah sebanyak 43 (75,4%) di antaranya berjenis kelamin laki-laki dan 13 (24,6%) sisanya ialah perempuan. Rerata usia pasien ialah 58,57 dengan standar deviasi sebesar 10,90. Selain itu, hepatitis B bertanggung jawab terhadap etiologi dari 28 (50%) pasien, dengan sisanya disebabkan oleh etiologi selain hepatitis B dan hepatitis C. *Alpha fetoprotein*, yang merupakan variabel bebas pada penelitian ini, dikategorikan menjadi dua kategori, yaitu ≤ 200 ng/ml dan >200 ng/ml. Nilai *cut-off* yang mendasari pengkategorian nilai AFP mengacu pada kriteria diagnosis KHS pada *guideline* yang dibuat oleh *Japanese Society Hepatology*. Frekuensi dari masing-masing kategori ialah 29 (51,8%) untuk kadar AFP ≤ 200 ng/ml dan 27 (48,2%) untuk kadar >200 ng/ml. Derajat keparahan, di sisi lain, juga dikategorikan menjadi dua kategori, yaitu *operable* dan *non-operable*. Derajat BCLC yang masuk ke dalam kategori *operable* ialah BCLC 0/A, yang berjumlah dua pasien (3,6%), sedangkan kategori *non-operable* memuat derajat BCLC B/C/D yang dalam penelitian ini sebanyak 54 pasien (96,4%).

Hasil analisis hubungan antara kadar AFP dengan derajat keparahan penyakit pada pasien KHS di RSUP Prof Dr. R. D. Kandou Manado menunjukkan tidak adanya korelasi bermakna antara kedua variabel tersebut ($p=0,480$). Hasil penelitian ini kontradiktif terhadap hasil dari penelitian-

penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya korelasi antara kadar AFP dengan derajat keparahan penyakit KHS yang diukur dengan pendekatan BCLC. Hal ini dikarenakan sebanyak 40% dari penderita KHS memiliki kadar AFP yang normal; kondisi ini disebut dengan NAFLP HCC. Heterogenitas sel tumor bertanggung jawab terhadap tinggi-rendahnya kadar AFP. Heterogenitas utamanya didorong oleh perubahan fenotipikal.²¹ Fenotip keganasan pada KHS diyakini disebabkan oleh peredaman (*silencing*) yang terjadi pada MiRNA122. Dampak dari proses ini ialah meningkatnya polimerisasi aktin dan pembentukan pseudopod. Selain itu, terdapat juga peningkatan baik *epithelial marker* dan *epithelial-to-mesenchymal marker* seperti E-cadherin, fibronectin, N-cadherin, snail, dan Zeb 1. Penemuan ini sesuai dengan gagasan bahwa hilangnya fungsi MiRNA122 berdampak pada bertambahnya fenotip keganasan. Peningkatan AFP yang terjadi pada sel-sel KHS yang mengalami peredaman MiRNA122 merupakan hasil dari peningkatan transkripsi AFP yang didukung oleh peningkatan aktivitas dari promoter AFP.²²

Pada penelitian ini, sebanyak sembilan (64%) pasien yang masuk pada kategori kadar AFP ≤ 200 ng/mL disebabkan oleh etiologi di luar infeksi virus hepatitis B dan hepatitis C (*non-viral hepatocellular carcinoma*). Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Soresi et al²³ yang menunjukkan bahwa 66,7% pasien rawat inap atau rawat jalan yang menjadi sampel penelitian memiliki etiologi di luar infeksi virus, dengan kebiasaan meminum alkohol (*alcoholic*) sebagai etiologi dengan proporsi terbesar, yaitu 48,3%, diikuti oleh etiologi tidak diketahui (*unknown*) sebanyak 34,5%, dan terakhir, *haemochromatosis*, sebanyak 17,2%. Laju pergantian hepatosit yang lebih rendah mendasari mengapa kadar AFP pada KHS yang disebabkan oleh etiologi selain infeksi virus memiliki nilai lebih rendah jika dibandingkan dengan kadar AFP pada kasus akibat infeksi virus.²⁴

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar *alpha fetoprotein* dengan derajat keparahan penyakit pada pasien karsinoma hepatoseluler di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada studi ini

DAFTAR PUSTAKA

1. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022;400(10360):1345–62. Doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4
2. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, Fang Q, Cai N, Suo C, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: Results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol*. 2019;70(4):674-83. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.001
3. Torimura T, Iwamoto H. Treatment and the prognosis of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int*. 2022;42(9):2042–54. Doi: 10.1111/liv.15130
4. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706-18.e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.064
5. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A Global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589–604. Doi: 10.1038/s41575-019-0186-y
6. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA J Am Med Assoc*. 2017;3(12):1683–91. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055
7. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1. Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>
8. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–

33. Doi: 10.1002/hep.29466
9. Liu C, Wu J, Chang Z. Trends and age-period-cohort effects on the prevalence, incidence and mortality of hepatocellular carcinoma from 2008 to 2017 in Tianjin, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):1-14. Doi: 10.3390/ijerph18116034
10. Parikh ND, Mehta AS, Singal AG, Block T, Marrero JA, Lok AS. Biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(12):2495–503. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0005
11. Jearth V, Patil PS, Mehta S, Sundaram S, Seth V, Goel M, et al. Correlation of clinicopathological profile, prognostic factors, and survival outcomes with baseline alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma: a biomarker that is bruised but not broken. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(3):841–52. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.11.006>
12. Darmadi D, Ruslie RH. Association between prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II) and Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage, tumor size, portal venous thrombosis in hepatocellular carcinoma patients. *Sains Malaysiana*. 2021;50(2):475–80. Doi: 10.17576/jsm-2021-5002-18
13. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer*. 2020;147(2):317–30. Doi: 10.1002/ijc.32723
14. Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha -fetoprotein in hepatocellular carcinoma. 2019;39(12):2214–29. Doi: 10.1111/liv.14223
15. Liang T, He Y, Mo S, Chen Z, Liao X, Zhou X, et al. Gender disparity in hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy. *Ann Hepatol*. 2022;27(3):100695. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100695>
16. Nevola R, Tortorella G, Rosato V, Rinaldi L, Imbriani S, Perillo P, et al. Gender differences in the pathogenesis and risk factors of hepatocellular carcinoma. *Biology (Basel)*. 2023;12(7):1–25. Doi: 10.3390/biology12070984
17. Prentner S, Kulik L. 46 - Hepatocellular carcinoma. *Zakim and Boyer's Hepatology (7th ed)*. Elsevier Inc. 2023. p. 668-92.e9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-37591-7.00046-X>
18. Oh JH, Lee J, Yoon EL, Jeong SW, Kim SS, Chon YE, et al. Regular alpha-fetoprotein tests boost curative treatment and survival for hepatocellular carcinoma patients in an endemic area. *Cancers (Basel)*. 2024;16(1):150. Doi: 10.3390/cancers16010150
19. Hamayun A, Gardezi SAA, Niazi NK, Timizi SH, Rafique I Sadiq R. Evaluation of co-relation between BCLC stage of HCC and alpha-fetoprotein levels. 2022;16(08):104–6. Doi: 10.53350/pjmhs22168104
20. Nursriyanti D, Kartini A, Mutmainnah. Analysis of alfa-fetoprotein as a staging determiner of hepatocellular carcinoma progresivity. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2023;29(3):268–71. Doi: 10.24293/ijcpml.v29i3.2044
21. Chen X, Wong STC. *Cancer Theranostics*. United States: Elsevier; 2014. Doi: 10.1016/B978-0-12-407722-5.00001-3
22. Kojima K, Takata A, Vadnais C, Otsuka M, Yoshikawa T, Akanuma M, et al. MicroRNA122 is a key regulator of α -fetoprotein expression and influences the aggressiveness of hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*. 2011;2(1). Doi: 10.1038/ncomms1345
23. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1747–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12820452/>
24. Aprilicia G, Bantas K, Syarif S, Kalista KF. Evaluasi Perbandingan Serum Alfa-Fetoprotein pada Pasien Karsinoma Hepatoseluler dengan Etiologi Non-Viral. *J Penyakit Dalam Indones*. 2021;8(1):37. Doi: 10.7454/jpdi.v8i1.566