

3-31-2021

## Comparative Evaluation of Alpha-Fetoprotein Serum in Hepatocellular Carcinoma Patients with Non-Viral Etiology

Gita Aprilicia

1. Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok 2. Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, gita.2a3@gmail.com

Krisnawati Bantas

Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

Syahrizal Syarif

Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

Kemal Fariz Kalista

Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Aprilicia, Gita; Bantas, Krisnawati; Syarif, Syahrizal; and Kalista, Kemal Fariz (2021) "Comparative Evaluation of Alpha-Fetoprotein Serum in Hepatocellular Carcinoma Patients with Non-Viral Etiology," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.566

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/7>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Evaluasi Perbandingan Serum Alfa-Fetoprotein pada Pasien Karsinoma Hepatoseluler dengan Etiologi Non-Viral

## *Comparative Evaluation of Alpha-Fetoprotein Serum in Hepatocellular Carcinoma Patients with Non-Viral Etiology*

Gita Aprilicia<sup>1,2</sup>, Krisnawati Bantas<sup>1</sup>, Syahrizal Syarif<sup>1</sup>, Kemal Fariz Kalista<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

<sup>2</sup>Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Gita Aprilicia, Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok, 16426. Email: gita.2a3@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Etiologi non-viral dari karsinoma hepatoseluler (KSH) kini perlu mendapat perhatian. Karsinoma hepatoseluler yang semula disebabkan oleh etiologi viral hepatitis B dan hepatitis C dapat terkendali seiring dengan program nasional, sementara KSH dengan etiologi non-B non-C menjadi perhatian lebih lanjut dengan adanya kasus KSH yang berkaitan dengan peningkatan sindrom metabolik. Serum alfa-fetoprotein merupakan penanda tumor yang umumnya digunakan untuk skrining KSH pada pasien dengan sirosis hati (SH). Namun, pada KSH dengan etiologi non-viral, serum alfa-fetoprotein (AFP) cenderung normal. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi performa serum AFP dengan etiologi non-viral pada kelompok SH dan KSH serta mengevaluasi faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan AFP.

**Metode.** Data KSH yang berasal dari registrasi KSH di RS Cipto Mangunkusumo pada periode Agustus 2015 hingga Desember 2019 dikumpulkan. Pasien dengan SH diambil sebagai kelompok kontrol. Etiologi dari penyakit hati ditentukan dengan pemeriksaan serologis viral. Etiologi non-viral didefinisikan sebagai pasien yang memiliki anti-HCV negatif dan HBsAg negatif. Perbedaan level AFP dievaluasi dengan uji Mann Whitney. Performa serum AFP pada etiologi viral dan non-viral dievaluasi dengan *receiver operation character* (ROC). Faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan AFP dengan ambang batas 10 ng/ml dilakukan analisis multivariat menggunakan regresi logistik.

**Hasil.** Terdapat 295 pasien KSH dan 155 pasien SH yang masuk dalam penelitian ini. Etiologi non-viral ditemukan pada 16,1% kelompok sirosis hati dan 14,9% kelompok KSH. Median serum AFP pada pasien KSH lebih tinggi dibandingkan pada pasien SH, yaitu 187,50 ng/ml vs. 4,60 ng/ml, nilai  $p < 0,001$ . Sementara itu, pada pasien KSH, median serum AFP dengan etiologi non-viral lebih rendah dibandingkan dengan etiologi viral, yaitu 12 ng/ml vs. 235,30 ng/ml, nilai  $p < 0,001$ . Nilai AUC dari AFP pada keseluruhan populasi ialah 0,81 (0,77-0,85), nilai  $p = 0,020$ . AUC pada etiologi non-viral mempunyai nilai yang lebih rendah dibandingkan AUC pada etiologi viral, yaitu AUC = 0,61 (IK 95%: 0,54-0,68), nilai  $p = 0,006$  pada non-viral dan AUC = 0,85 (IK 95%: 0,81-0,88), nilai  $p = 0,001$  pada etiologi viral. Pada analisis multivariat didapatkan bahwa etiologi dan ukuran tumor merupakan faktor prediksi yang meningkatkan nilai AFP  $> 10$  ng/ml. Etiologi viral hepatitis B dan hepatitis C secara berturut-turut meningkatkan terdeteksi-nya nilai AFP 10 ng/ml sebesar 3,49 (IK 95%: 1,74 – 7,00; nilai  $p = 0,001$ ) dan 6,55 (IK 95%: 2,60 – 16,55; nilai  $p = 0,001$ ) lebih tinggi dibandingkan etiologi non-viral. Sementara, *adjusted odd* rasio pada ukuran tumor di  $> 5$  cm ialah 2,89 (IK 95%: 1,56 – 3,67; nilai  $p = 0,001$ ).

**Simpulan.** Serum AFP rendah pada pasien KSH dengan etiologi non-viral. Peningkatan AFP  $> 10$  ng/ml dipengaruhi oleh etiologi viral hepatitis dan ukuran tumor.

**Kata Kunci:** Alfa fetoprotein, karsinoma hepatoseluler, non-viral

### ABSTRACT

**Introduction.** Non-viral etiology of hepatocellular carcinoma (HCC) now needs attention. Hepatocellular carcinoma which was caused by hepatitis B and hepatitis C could be controlled in the national program, while HCC from non-B non-C etiology has become a further concern with the with the increased of metabolic syndrome. Serum alpha-fetoprotein is a tumor marker commonly used for screening for HCC in patients with liver cirrhosis (LC). However, in HCC patients with non-viral etiology, AFP serum tends to be normal. This study aimed to evaluate the performance of AFP serum based in HCC and LC patient with non-viral etiology and to evaluate the factors associated with elevated AFP.

**Methods.** Data HCC from registry at Cipto Mangunkusumo Hospital in the period August 2015 to December 2019 were collected. Patients with liver cirrhosis (LC) were taken as the control group. The etiology of liver disease is determined by viral serological examination. Non-viral etiology was defined as a patient who was anti-HCV negative and HBsAg negative. Differences in AFP levels were evaluated by using the Mann Whitney test. Performance of serum AFP in viral and non-viral

etiologies were evaluated by receiver operation character (ROC). The factors associated with an increase in AFP by a threshold of 10 ng/ml were evaluated by multivariate analysis using logistic regression.

**Results.** There were 295 HCC patients and 155 LC patients who were included in this study. Non-viral etiology was found in 16.1% of LC group and 14.9% of HCC group. The median serum AFP in HCC patients was higher than in LC patients, 187.50 ng/ml vs. 4.60 ng/ml,  $p < 0.001$ . Meanwhile, in HCC patients, the median serum AFP with non-viral etiologies was lower than those with viral etiologies (12 ng/ml vs. 235.30 ng/ml,  $p < 0.001$ ). The AUC of AFP in the overall population was 0.81 (0.77-0.85),  $p = 0.020$ . AUC in non-viral etiology had a lower value than AUC in viral etiology (0.61 (95% CI: 0.54-0.68),  $p = 0.006$  vs. 0.85 (95% CI: 0.81-0.88),  $p = 0.001$ ). In multivariate analysis, it was found that etiology and size of the tumor were predictive factors that increased the AFP value above 10 ng/ml. Viral etiology of hepatitis B and hepatitis C, respectively, increased the detectable AFP value of 10 ng/ml by 3.49 (95% CI: 1.74 - 7.00;  $p = 0.001$ ) and 6.55 (95% CI: 2.60 - 16.55;  $p = 0.001$ ) higher than non-viral etiology. Adjusted odd ratio for tumor size  $> 5$  cm was 2.89 (95% CI: 1.56 - 3.67;  $p$  value 0.001).

**Conclusions.** AFP Serum is low in HCC patients with non-viral etiology. The increase of serum AFP above 10 ng/ml is associated with etiology of viral hepatitis and tumor size.

**Keywords:** Alpha fetoprotein, hepatocellular carcinoma, non-viral etiology

## PENDAHULUAN

Kanker hati merupakan penyebab kematian ke-2 tertinggi akibat kanker di dunia.<sup>1</sup> Data Globocan pada tahun 2020 menyebutkan bahwa dari total keseluruhan kematian akibat kasus kanker di dunia (9.958.133 kematian), kanker hati menyumbang sebanyak 8,2% di antaranya.<sup>2</sup> Histologi kanker hati yang paling banyak ditemukan umumnya adalah karsinoma hepatoseluler (KSH) yang menyumbang 80% kasus kanker hati.<sup>3</sup>

Etiologi utama yang meningkatkan risiko kejadian KSH ialah infeksi virus hepatitis. Di negara Asia Pasifik, sebanyak 75-80% kasus HCC disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B, terutama di negara dengan endemisitas hepatitis B yang tinggi.<sup>4</sup> Prevalensi hepatitis B terkendali seiring dengan adanya program vaksinasi hepatitis B dan pemberian pengobatan anti-viral hepatitis B. Karsinoma hepatoseluler yang semula disebabkan oleh etiologi infeksi viral hepatitis, kini mengalami pergantian kecenderungan ke arah peningkatan etiologi non-viral. Etiologi non-viral seperti penyakit hati alkoholik, perlemakan hati non-alkoholik, dan aflatoksin merupakan faktor risiko sekunder kejadian KSH. Prevalensi obesitas dan diabetes melitus yang berhubungan dengan sindrom metabolik perlemakan hati berkontribusi terhadap peningkatan risiko kejadian KSH. Individu dengan perlemakan hati, sekitar 10-29% akan berkembang menjadi sirosis selama 10 tahun dan sekitar 4-27% akan berkembang menjadi KSH.<sup>5</sup>

Karsinoma hepatoseluler merupakan kanker ganas yang mempunyai prognosis buruk bila terlambat ditemukan. Surveilans penemuan dini kasus KSH dengan melakukan skrining pada pasien dengan risiko populasi tinggi ditujukan untuk menemukan pasien KSH pada stadium awal. Modalitas skrining yang umumnya digunakan untuk mendeteksi KSH pada populasi risiko tinggi adalah kombinasi pemeriksaan serum alfa-fetoprotein (AFP) dan ultrasonografi secara rutin dalam rentang 6 bulan. Dalam mendeteksi KSH, serum AFP mempunyai kisaran rentang

sensitivitas 39-65% dan spesifisitas 76-94%.<sup>6</sup> Serum AFP bervariasi berdasarkan karakteristik dasar pasien (tipe infeksi viral dan derajat keparahan penyakit hati). Pada KSH dengan stadium awal dan etiologi non-viral, serum AFP cenderung normal. Studi Chaminda, dkk.<sup>7</sup> menunjukkan bahwa pada pasien KSH dengan etiologi non-viral, sebanyak 58,8% pasien KSH dinyatakan memiliki serum AFP normal ( $< 10$  ng/ml). Serum AFP yang tampak normal pada kasus KSH etiologi non-viral menyebabkan pasien KSH tidak terdiagnosis segera dan terlambat mendapat tindakan selanjutnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi performa serum AFP berdasarkan etiologi non-viral pada kelompok SH dan KSH serta mengevaluasi faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan AFP. Adapun manfaat penelitian ini yaitu agar klinisi dapat lebih mewaspadaikan pasien surveilans sirosis hati etiologi non-viral yang mempunyai risiko perkembangan menjadi KSH namun tidak tereksresi oleh serum AFP.

## METODE

Desain penelitian ini yaitu *cross-sectional* dengan menggunakan sumber data sekunder yang berasal dari formulir *Indonesian Liver Cancer Study Group*, data registrasi KSH pada RS Cipto Mangunkusumo periode Agustus 2015 hingga Desember 2019. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien KSH baru yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan radiologis (CT scan abdomen) maupun dengan pemeriksaan histopatologi, belum pernah mendapat riwayat tindakan terapi kuratif ataupun paliatif terkait KSH, serta mempunyai data serum AFP, data demografi, data klinis, dan data radiologi yang lengkap pada awal diagnosis KSH. Etiologi dari penyakit hati ditentukan dengan pemeriksaan serologis viral. Etiologi non-viral didefinisikan sebagai pasien yang memiliki anti-HCV negatif dan HBsAg negatif. Eksklusi pada penelitian ini ialah pasien dengan kehamilan ataupun dengan penyakit gangguan imunitas yang disebabkan oleh HIV/AIDS. Data

kovariat yang berhubungan dengan variasi serum AFP seperti stadium KSH, ukuran tumor, invasi vaskular, dan metastasis dikumpulkan pada penelitian ini. Untuk setiap pasien KSH, dilakukan pengambilan pasien SH sebagai pembandingan yang dilakukan *matching* terhadap variabel jenis kelamin, etiologi, dan Child-Pugh.

Diagnosis KSH ditegakkan dengan pemeriksaan radiologi dengan adanya penyngatan yang dikonfirmasi oleh dokter spesialis radiologi. Stadium KSH dikelompokkan berdasarkan kriteria *Barcelona clinic liver cancer* (BCLC). Parameter penilaian stadium KSH dilakukan evaluasi berdasarkan ukuran tumor, status performa pasien, dan skor Child-Pugh. Stadium BCLCA (awal) didefinisikan dengan adanya karakteristik nodul tunggal atau 3 nodul dengan ukuran  $\leq 3$  cm, sedangkan stadium BCLC B (menengah) yaitu adanya multinodular, stadium BCLC C (lanjut) yaitu adanya invasi portal, serta stadium BCLC D (terminal) yaitu adanya metastasis dan Child-Pugh C.<sup>8</sup> Diagnosis SH ditegakkan dengan pemeriksaan ultrasonografi ataupun pemeriksaan *fibroscan* yang memiliki hasil kekakuan hati  $>12$  kPa (F4). Derajat keparahan sirosis dinilai dengan skor Child-Pugh yang terdiri dari penilaian parameter kadar albumin, kadar bilirubin, kadar *international normalized ratio* (INR), derajat asites, dan ensefalopati hepaticum. Pasien dibagi menjadi tiga kategori, yaitu CP A bila skor CP 5-6, CP B bila skor CP 7-9, dan CP C bila skor CP 10-15.

Karakteristik pasien KSH dan SH dijabarkan dalam bentuk proporsi untuk data kategorik dan dalam bentuk rerata (simpang baku [SB]) untuk data numerik. Perbedaan level AFP dengan etiologi viral dan non-viral pada populasi KSH dilakukan evaluasi menggunakan uji Mann Whitney. Untuk menilai performa serum AFP sebagai alat diagnostik maka dilakukan analisis menggunakan kurva *receiver operation character* (ROC). Nilai AFP sebagai alat diagnostik signifikan bila nilai-*p area under curve* (AUC) pada kurva ROC bernilai  $<0,05$ . Sensitivitas (Sn), spesifisitas (Sp), nilai prediktif positif, dan nilai prediksi negatif dijabarkan dalam rentang 95% interval kepercayaan (IK). Analisis multivariat dengan regresi logistik dilakukan untuk menilai faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan AFP  $>10$  ng/ml. Pada analisis bivariat dengan nilai  $p <0,25$  akan dimasukkan ke dalam model regresi. Variabel dengan nilai  $p <0,05$  pada akhir model dinyatakan signifikan terhadap peningkatan AFP. Besarnya asosiasi dijelaskan dalam bentuk *odd ratio* (OR) dengan 95% interval kepercayaan.

## HASIL

Pada penelitian ini terdapat sebanyak 295 pasien KSH dan 155 pasien SH yang menjadi sampel penelitian. Rerata umur pasien KSH lebih tinggi dibandingkan dengan

pasien SH, yaitu 56 tahun vs. 51 tahun. Pada penelitian ini, sebanyak 74,2% pasien berjenis kelamin laki-laki, dengan etiologi utama yaitu hepatitis B sebanyak 62,2%, sementara etiologi non-B non-C sebanyak 15,3%. Derajat Child-Pugh pada pasien sirosis hati didominasi dengan derajat CP A (60%). Pada pasien KSH, stadium intermediet (BCLC B) dan stadium lanjut (BCLC C) menyumbang proporsi terbanyak pada sampel penelitian ini, yaitu 43,1% dan 35,6%. Sebanyak 76,9% pasien KSH mempunyai ukuran tumor  $\geq 5$  cm, terdapat trombus vena porta 24,1%, dan adanya metastasis 12,5% (Tabel 1).

Median serum AFP pada pasien KSH lebih tinggi dibandingkan pada pasien SH, yaitu 187,50 ng/ml vs. 4,60 ng/ml ( $p <0,001$ ). Sementara itu, pada pasien KSH, median serum AFP dengan etiologi non-viral lebih rendah dibandingkan dengan etiologi viral, yaitu 12 ng/ml vs. 235,30 ng/ml ( $p <0,001$ ) (Gambar 1).

Berdasarkan evaluasi kurva AUROC pada keseluruhan populasi, diperoleh nilai ROC serum AFP dalam mendeteksi KSH ialah 0,81 (IK 95%: 0,77-0,85, nilai  $p=0,020$ ). Nilai ROC serum AFP dalam mendeteksi KSH non-viral ialah 0,61 (IK 95%: 0,54-0,68, nilai  $p=0,006$ ). Sementara nilai ROC serum AFP dalam mendeteksi KSH viral ialah 0,85 (IK 95%: 0,81-0,88, nilai  $p=0,001$ ) (Gambar 2)

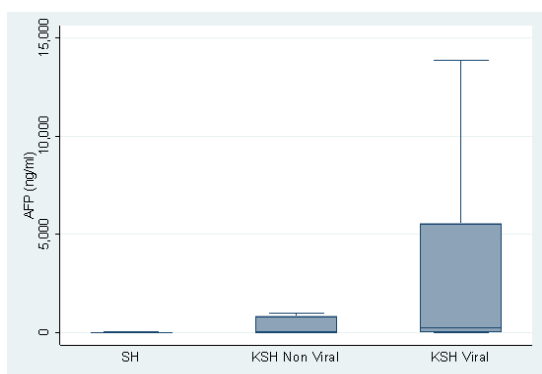
Nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif, dan nilai prediktif negatif pada ragam titik potong serum AFP dijabarkan dalam Tabel 2. Pada keseluruhan sampel didapatkan bahwa titik potong AFP dengan nilai 10 ng/ml mempunyai sensitivitas 73,6% (IK 95%: 68,1-78,5), spesifisitas 72,9% (IK 95%: 65,2-79,7), nilai prediktif positif 83,8% (IK 95%: 79,8-87,1), dan nilai prediktif negatif 59,2% (IK 95%: 53,9-64,2). Pada titik potong yang lebih tinggi yaitu 200 ng/ml, sensitivitas nilai AFP menurun yaitu 48,5 (IK 95%: 42,6- 54,3) dan spesifisitas nilai AFP meningkat 98,7% (IK 95%: 95,4-99,8). Saat populasi sampel dievaluasi berdasarkan etiologi viral dan non-viral, terlihat bahwa pada titik potong 10 ng/ml, sensitivitas serum AFP pada etiologi non-viral lebih rendah dibandingkan pada etiologi viral, yaitu 50% (IK 95%: 33,1-67,3) vs. 77,7% (IK 95%: 72,7-82,1).

Analisis multivariat untuk menilai faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan AFP dengan batas 10 ng/ml didapatkan bahwa etiologi dan ukuran tumor merupakan faktor prediksi yang meningkatkan nilai AFP  $>10$  ng/ml. Etiologi viral hepatitis B dan hepatitis C secara berturut-turut meningkatkan terdeteksinya nilai AFP 10 ng/ml sebesar 3,49 (IK 95%: 1,74 – 7,00) dan 6,55 (IK 95%: 2,60 – 16,55) lebih tinggi dibandingkan etiologi non-viral. Sementara *adjusted odd ratio* pada ukuran tumor di atas 5 cm ialah 2,89 (IK 95%: 1,56 – 3,67, nilai  $p=0,001$ ) (Tabel 3).

**Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian**

Karakteristik	SH (n=155)	KSH (n=295)	Total (n=450)
Umur (tahun), rerata (simpang baku [SB])	51 (10,94)	56 (12,18)	54 (11,96)
Jenis kelamin, n (%)			
Wanita	38 (24,5)	78 (26,4)	116 (25,8)
Pria	117 (75,5)	217 (73,6)	334 (74,2)
Etiologi, n (%)			
Non-B non-C	25 (16,1)	44 (14,9)	69 (15,3)
Hepatitis B	93 (60)	187 (63,4)	280 (62,2)
Hepatitis C	37 (23,9)	64 (21,7)	101 (22,4)
Child-Pugh, n (%)			
A	97 (62,6)	173 (58,6)	270 (60)
B	46 (29,7)	98 (33,2)	144 (32)
C	12 (7,7)	24 (8,2)	36 (8)
Stadium BCLC, n (%)			
A	-	47 (15,9)	47 (15,9)
B	-	127 (43,1)	127 (43,1)
C	-	105 (35,6)	105 (35,6)
D	-	16 (5,4)	16 (5,4)
Ukuran tumor, n (%)			
≤ 5 cm	-	68 (23,1)	68 (23,1)
> 5 cm	-	227 (76,9)	227 (76,9)
Trombus, n (%)			
Tidak	-	224 (75,9)	224 (75,9)
Ya	-	71 (24,1)	71 (24,1)
Metastasis, n (%)			
Tidak	-	258 (87,5)	258 (87,5)
Ya	-	37 (12,5)	37 (12,5)

SH= sirosis hati ; KSH= karsinoma hepatoseluler; BCLC= Barcelona clinic liver cancer



**Gambar 1. Perbandingan serum alfa-fetoprotein pada ketiga kelompok**

**DISKUSI**

Pada penelitian ini, median serum AFP pada pasien KSH lebih tinggi dibandingkan pada pasien SH, yaitu 187,50 ng/ml vs. 4,60 ng/ml, nilai p <0,001 (Gambar 1). Hal ini serupa dengan penelitian Ahn, dkk.<sup>9</sup> yang menemukan hasil bahwa median AFP pada kelompok KSH sebesar

3.315,6 ng/ml dan pada kelompok SH sebesar 117,2 ng/ml. Hasil serupa juga ditemukan pada studi Sanai, dkk.<sup>10</sup> dengan median AFP pada pasien KSH sebesar 35,4 ng/ml dan pada pasien SH sebesar 6,4 ng/ml, serta studi Liu, dkk.<sup>11</sup> dengan median AFP pada pasien KSH sebesar 102,1 ng/ml dan pada pasien SH sebesar 9,3 ng/ml. Sementara pada populasi sehat, studi Zhang, dkk.<sup>12</sup> di China menemukan hasil bahwa kadar nilai AFP pada populasi sehat sebesar 2,98 ng/ml (IK 95%: 1,15-7,68).

Alfa-fetoprotein merupakan glikoprotein yang berasal dari jaringan sel embrionik endodermis. Kandungan AFP pada serum fetal tinggi dan secara gradual menurun seiring dengan perkembangan usia. Pada individu dewasa, kadar AFP yang rendah disebabkan oleh jaringan hepatosit yang kehilangan kemampuan untuk melakukan sintesis AFP. Pada kasus KSH, kemampuan jaringan hepatosit untuk melakukan sintesis AFP meningkat. Selain kanker hati, malignansi tumor yang berasal dari pankreas maupun sistem reproduksi berperan serta dalam meningkatkan ekspresi serum AFP di dalam darah.<sup>13</sup>

Ditinjau berdasarkan etiologi, pasien KSH pada penelitian ini mempunyai median serum AFP yang lebih rendah pada etiologi non-viral dibandingkan etiologi viral, yaitu 12 ng/ml vs. 235,30 ng/ml, nilai p <0,001 (Gambar 1). Studi Hernandez, dkk.<sup>14</sup> melakukan komparasi AFP berdasarkan etiologi KSH dan didapatkan bahwa etiologi viral mempunyai rerata yang lebih tinggi dibandingkan etiologi non-viral lainnya seperti alkohol, kriptogenik sirosis, dan penyebab lain, dengan nilai AFP secara berturut-turut 26,48 ng/ml, 9,87 ng/ml, 14,08 ng/ml, dan 2,30 ng/ml. Studi Soresi, dkk.<sup>15</sup> menemukan hasil bahwa pasien KSH dengan etiologi non-viral sebanyak 66,7% mempunyai level AFP <200 ng/ml. Frekuensi tersebut lebih tinggi dibandingkan pada etiologi viral yaitu sebesar 48,8%. Block, dkk.<sup>16</sup> menyatakan bahwa jaringan sel KSH mempunyai ragam fenotip yang berbeda pada setiap individu. Pada KSH dengan etiologi virus hepatitis B dan hepatitis C, pelepasan serum AFP tinggi akibat adanya pergantian jaringan hepatosit pada sel yang telah terinfeksi. Sementara pada pasien KSH non-viral, kadar serum AFP lebih rendah terkait dengan tingkat kemampuan pergantian hepatosit yang lebih rendah.

Dalam mengevaluasi peran serum AFP untuk mendiagnosis KSH dengan etiologi non-viral, nilai sensitivitas (Sn) dan spesifisitas (Sp) pada penelitian ini (Tabel 2) ditemukan konsisten dengan penelitian terdahulu. Studi Ahn, dkk.<sup>9</sup> dengan titik potong AFP 5,1 ng/ml pada populasi KSH non-viral dan stadium dini mendapatkan nilai sensitivitas sebesar 67,31% dan spesifisitas 61,2%.<sup>9</sup> Studi Sanai, dkk.<sup>10</sup> dengan titik potong

Tabel 2. Titik potong alfa-fetoprotein

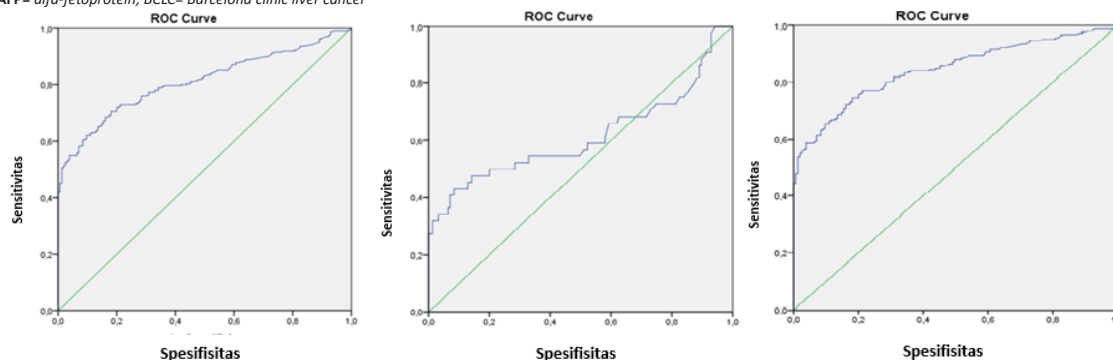
	Titik Potong	Sensitivitas % (IK 95%)	Spesifisitas % (IK 95%)	PPV % (IK 95%)	NPV % (IK 95%)
KSH dengan pembandingan SH	10	73,6 (68,1-78,5)	72,9 (65,2-79,7)	83,8 (79,8-87,1)	59,2 (53,9-64,2)
	200	48,5 (42,6- 54,3)	98,7 (95,4-99,8)	98,6 (94,7-99,7)	50,2 (47,4-53,0)
	400	42 (36,3-47,9)	99,4 (96,5-99,9)	99,2 (94,6-99,9)	47,4 (44,9-49,8)
Non-viral KSH dengan pembandingan SH	10	50 (33,1-67,3)	72,9 (66,2-78,5)	34,4 (23,8-46,7)	83,7 (76,9-88,8)
	200	29,5 (21,7-38,7)	98,7 (95,1-99,7)	86,7 (56,1-97,0)	83,2 (77,6-87,5)
	400	27,3 (20,3-35,4)	99,4 (95,6-99,9)	92,3 (58,1-99,2)	82,8 (77,3-87,2)
Viral KSH dengan pembandingan SH	10	77,7 (72,7-82,1)	72,9 (66,0-78,9)	82,3 (77,3-86,4)	66,9 (60,3-72,9)
	200	51,8 (47,3-56,2)	98,7 (95,0-99,7)	98,5 (94,1-99,6)	55,8 (51,4-60,2)
	400	44,6 (40,5-48,8)	99,4 (95,6-99,9)	99,1 (94,0-99,9)	52,6 (48,4-56,7)

SH= sirosis hati; KSH= karsinoma hepatoseluler; PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value; IK= interval kepercayaan

Tabel 3. Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan alfa-fetoprotein dengan batas 10 ng/ml pada pasien karsinoma hepatoseluler

	AFP > 10 ng/ml			
	Univariat	Nilai p	Multivariat	Nilai p
Jenis Kelamin, n(%)				
Wanita	1	-		
Pria	1,13 (0,63-2,02)	0,765		
Etiologi, n(%)				
Non-B non-C	1	-	1	-
Hepatitis B	3,16 (1,60-6,23)	0,001	3,49 (1,74-7,00)	0,001
Hepatitis C	4,82 (2,01 -11,59)	0,001	6,55 (2,60-16,55)	0,001
Child-Pugh, n(%)				
A	1	-		
B	2,14 (1,14-4,01)	0,017		
C	0,49 (0,21-1,18)	0,111		
Stadium BCLC, n(%)				
A	1	-		
B	1,57 (0,78-3,17)	0,209		
C	3,21 (1,47-7,04)	0,004		
D	0,79 (0,25-2,52)	0,700		
Ukuran Tumor, n(%)				
≤ 5 cm	1	-	1	-
> 5 cm	2,27 (1,28-4,05)	0,007	2,89 (1,56-3,67)	0,001
Trombus, n(%)				
Tidak	1	-		
Ya	2,05 (1,04-4,07)	0,044		
Metastasis, n(%)				
Tidak	1	-		
Ya	1,14 (0,5-2,53)	0,844		

AFP= alfa-fetoprotein; BCLC= Barcelona clinic liver cancer



(a) (b) (c)

Gambar 2. Kurva ROC serum alfa-fetoprotein dalam mendeteksi karsinoma hepatoseluler (KSH) keseluruhan (a), KSH etiologi non-viral (b), KSH etiologi viral (c)



AFP sebesar 11,7 ng/ml mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas pada etiologi non-viral sebesar 59,5% dan 29,4%. Sementara pada etiologi viral, studi tersebut mendapati nilai sensitivitas AFP lebih tinggi dibandingkan etiologi non-viral yaitu 73,7% pada etiologi viral hepatitis C dan 65,6% pada etiologi viral hepatitis B. Sedangkan, nilai spesifisitas AFP pada viral hepatitis C ialah 36,6% dan pada viral hepatitis B ialah 30,1%. Secara general, Sanai, dkk.<sup>10</sup> membagi beberapa titik potong untuk menilai sensitivitas dan spesifisitas AFP, yaitu pada titik 11,7 dengan Sn= 68,4% dan Sp=75,4%, titik 200 dengan Sn=35,9% dan Sp=98,5%, serta titik 400 dengan Sn=32% dan Sp=98,5%. Penelitian serupa dilakukan oleh Ahn, dkk.<sup>9</sup> yang membagi beberapa kategori titik potong, yaitu pada titik 10 dengan Sn=61,5% dan Sp=76,8%, titik potong 200 dengan Sn=30,1% dan Sp=97,3%, serta titik potong 400 dengan Sn=24% dan Sp=98,4%.<sup>9</sup>

Dalam menjangkau kasus KSH, terlihat bahwa pada etiologi non-viral dengan titik potong yang cukup rendah (10 ng/ml) masih mempunyai nilai sensitivitas yang rendah, yaitu ada penelitian ini hanya memiliki kemampuan sebesar 50% dalam menjangkau kasus. Sensitivitas tersebut akan menurun seiring dengan batas titik potong yang semakin tinggi. Pada praktik klinis, dengan nilai sensitivitas yang rendah menyebabkan pasien KSH tidak terjangkau sebagai kasus yang perlu dilakukan tindak lanjut pemeriksaan.

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa etiologi dan ukuran tumor merupakan faktor prediksi yang meningkatkan nilai AFP >10 ng/ml (Tabel 3). Etiologi hepatitis B pada penelitian Jasirwan, dkk.<sup>17</sup> mendapatkan hasil AOR 6,4 (IK 95%: 1,3-26,9), nilai p=0,005. Sementara pada penelitian Sanai, dkk.<sup>10</sup> dilaporkan bahwa etiologi hepatitis B dan C berkontribusi terhadap peningkatan AFP >11,7 ng/ml, dengan nilai AOR 2,1 (IK 95%: 1,2-3,7), nilai p=0,005.<sup>10</sup> Penelitian Chaminda, dkk.<sup>7</sup> mengemukakan bahwa nilai AFP pada diameter tumor <5 cm berbeda secara signifikan. Penelitian tersebut menemukan bahwa pada pasien KSH dengan tumor <5 cm median serum AFP sebesar 11,5 ng/ml, sementara pada pasien KSH dengan tumor >5cm, median serum AFP sebesar 32 ng/ml.<sup>7</sup> Ukuran tumor berkontribusi meningkatkan produksi AFP dengan adanya kloning sekresi AFP yang lebih tinggi pada area jaringan tersebut.<sup>10</sup>

## SIMPULAN

Median AFP ditemukan lebih rendah pada etiologi non-viral KSH. Dengan titik potong 10 ng/ml, 100 ng/ml, dan 200 ng/ml, sensitivitas AFP untuk melakukan skrining KSH pada etiologi non-viral mempunyai nilai yang rendah untuk menjangkau pasien KSH, dengan rentang 27,3%-

50%. Titik potong 200 ng/ml pada KSH etiologi non-viral dengan nilai spesifisitas 98,7 (95,1-99,7) dapat digunakan sebagai test konfirmasi KSH yang kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan USG dan CT Scan. Etiologi viral dan ukuran tumor >5 cm merupakan faktor prediksi yang meningkatkan nilai AFP >10 ng/ml.

## DAFTAR PUSTAKA

1. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):223-38.
2. World Health Organization. World fact sheet: international agency for research on cancer [Internet]. Accessed on 29 May 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol*. 2006;23(1):47-63.
4. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14(11):1652-6.
5. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015;7(6):846-58.
6. AlSalloom AA. An update of biochemical markers of hepatocellular carcinoma. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016;10(1):121-36.
7. Chaminda SR, Suchintha T, Anuk NM, Supun DA, Bhagya GM, Habarakada LCA, et al. Pre-treatment alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma with non-viral aetiology - a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):142.
8. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI). Konsensus penatalaksanaan karsinoma sel hati. PPHI: Jakarta; 2019.
9. Ahn DG, Kim HJ, Kang H, Lee HW, Bae SH, Lee JH, Paik YH, Lee JS. Feasibility of  $\alpha$ -fetoprotein as a diagnostic tool for hepatocellular carcinoma in Korea. *Korean J Intern Med*. 2016;31(1):46-53.
10. Sanai FM, Sobki S, Bzeizi KI, Shaikh SA, Alswat K, Al-Hamoudi W, Almadi M, Al Saif F, Abdo AA. Assessment of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in Middle Eastern patients. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3568-75.
11. Liu, Xu PhD; Meng, Jing PhD; Xu, Hongqin PhD; Niu, Junqi MD, PhD. Alpha-fetoprotein to transaminase ratio is related to higher diagnostic efficacy for hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2019;98(17):e15414.
12. Zhang GM, Guo XX, Ma XB, Zhang GM. Reference intervals of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in the apparently healthy population. *Med Sci Monit*. 2016;22:4875-80.
13. Wang X, Wang Q. Alpha-fetoprotein and hepatocellular carcinoma immunity. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:9049252.
14. Hu RZ, Zhao SQ, Shen B, Guo GB. Diagnostic value of serum alpha-fetoprotein, alpha-fetoprotein variant and abnormal prothrombin in primary hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2019;27(8):634-7.
15. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1747-53.
16. Block T, Mehta A, Fimmel C, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2003;22(33):5093-107.
17. Jasirwan COM, Fahira A, Siregar L, Loho I. The alpha-fetoprotein serum is still reliable as a biomarker for the surveillance of hepatocellular carcinoma in Indonesia. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):215.