

9-30-2024

## Kesintasan Pasien Karsinoma Hepatoselular: Sebuah Studi Komprehensif tentang Pengaruh Awitan Dini versus Lambat dan Faktor Determinannya

Ibrahim Achmad

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta*

Chyntia Olivia Maurine Jasirwan

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, chyntia.maurine@ui.ac.id*

Wulyo Rajabto

*Divisi Hemato-Onkologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta*

Murdani Abdullah

*Divisi Gastroenterologi, Pankreatobilier, dan Endoskopi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta*

Saut Horas H. Nababan

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

*Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, sautnbbn83@gmail.com*

---

### Recommended Citation

See next page for additional authors

Achmad, Ibrahim; Jasirwan, Chyntia Olivia Maurine; Rajabto, Wulyo; Abdullah, Murdani; Nababan, Saut Horas H.; Nasution, Sally Aman; Koesnoe, Sukamto; and Sari, Nina Kemala (2024) "Kesintasan Pasien Karsinoma Hepatoselular: Sebuah Studi Komprehensif tentang Pengaruh Awitan Dini versus Lambat dan Faktor Determinannya," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 11: Iss. 3, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v11i3.1590

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol11/iss3/5>

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

---

## **Kesintasan Pasien Karsinoma Hepatoselular: Sebuah Studi Komprehensif tentang Pengaruh Awitan Dini versus Lambat dan Faktor Determinannya**

### **Authors**

Ibrahim Achmad, Chyntia Olivia Maurine Jasirwan, Wulyo Rajabto, Murdani Abdullah, Saut Horas H. Nababan, Sally Aman Nasution, Sukamto Koesnoe, and Nina Kemala Sari

# Kesintasan Pasien Karsinoma Hepatoselular: Sebuah Studi Komprehensif tentang Pengaruh Awitan Dini versus Lambat dan Faktor Determinannya

## *Survival of Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Study on the Impact of Early versus Late Onset and Its Determinants*

Ibrahim Achmad<sup>1</sup>, Chyntia Olivia Maurine Jasirwan<sup>2</sup>, Wulyo Rajabto<sup>3</sup>, Murdani Abdullah<sup>4</sup>, Saut Horas H. Nababan<sup>2</sup>, Sally Aman Nasution<sup>5</sup>, Sukamto Koesnoe<sup>6</sup>, Nina Kemala Sari<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Hemato-Onkologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Divisi Gastroenterologi, Pankreatobilier, dan Endoskopi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>5</sup>Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>6</sup>Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Chyntia Olivia Maurine Jasirwan. Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: chyntia.maurine@ui.ac.id

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Prognosis pasien Karsinoma Hepatoseluler (KHS) umumnya buruk karena sebagian besar kasus terdiagnosis pada stadium lanjut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa KHS lebih umum terjadi dan memiliki prognosis yang lebih buruk pada individu yang lebih muda. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi dan membandingkan variasi tingkat kesintasan antara pasien KHS awitan dini dan lambat di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, serta mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi hasil kesintasan pada kedua kelompok.

**Metode.** Studi ini menggunakan desain kohort retrospektif pada pasien KHS yang terdaftar di registrasi KHS tahun 2015-2022. Kesintasan divisualisasikan menggunakan kurva Kaplan-Meier. Variabel faktor prognostik dalam analisis *Cox proportional hazard regression* dengan metode *backward* pada model akhir menjadi faktor prognostik independen untuk kesintasan secara keseluruhan.

**Hasil.** Terdapat 896 subjek penelitian. Pasien dengan awitan dini memiliki rerata kesintasan 2,0 bulan (IK 95%: 1,0-2,9), sedangkan pasien dengan awitan lambat memiliki median kesintasan 4,0 bulan (IK 95%: 3,4-4,5) ( $p=0,021$ ). Selama masa pengamatan, kejadian kematian pada awitan dini ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan awitan lambat (92,9% vs. 87,7%,  $p=0,032$ ). Dalam analisis multivariat awitan dini, komorbiditas hipertensi dan tidak mendapat pengobatan hepatitis merupakan faktor prognostik yang meningkatkan risiko kematian [HR 3,7 (IK 95%: 1,0-12,7) dan HR 2,4 (IK 95%: 0,9-6,2);  $p=0,053$ ]. Dalam analisis multivariat awitan lambat, faktor prognostik yang meningkatkan risiko kematian adalah kadar AFP  $\geq 200$  ng/mL [HR 1,2 (IK 95%: 1,0-1,5)], sirosis hati [HR 1,2 (IK 95%: 1,0-1,3)], AJCC tahap 4 menjadi stadium paling lanjut [HR 4,5 (IK 95%: 2,2-8,9)], terapi suportif [HR 5,2 (IK 95%: 3,9-6,8)], dan terapi paliatif [HR 1,6 (IK 95%: 1,2-2,2)].

**Kesimpulan.** Median kesintasan pasien KHS stadium lanjut lebih rendah dibandingkan dengan stadium dini, karena sebagian besar tidak diberikan pengobatan kuratif. Faktor prognostik independen pada awitan dini adalah pengobatan hipertensi dan hepatitis, sedangkan pada awitan lambat kadar AFP, sirosis hati, stadium AJCC dan terapi yang diberikan.

**Kata Kunci:** Awitan dini, awitan lambat, karsinoma hepatoseluler, kesintasan

### ABSTRACT

**Introduction.** The prognosis for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) is generally poor because most cases are diagnosed at an advanced stage. Several studies indicate that HCC is more prevalent and has a worse prognosis among younger individuals. This study aims to identify and compare the variations in survival rates between early and late-onset HCC patients at Cipto Mangunkusumo Hospital and investigate the factors that impact survival outcomes in both groups.

**Methods.** Retrospective cohort study of HCC patients registered in HCC registry 2015-2022. Survival was visualized using Kaplan-Meier curves. Prognostic factor variables in the Cox Proportional Hazard Regression analysis by backward method

in the final model became independent prognostic factors for overall survival.

**Results.** There were 896 subjects. Patients with early onset had a median survival of 2.0 months (95% CI 1.0-2.9), while late-onset patients had a median survival of 4.0 months (95% CI 3.4-4.5) ( $p=0.021$ ). During the observation period, the incidence of death in early onset was found to be higher compared to late onset (92.9% vs. 87.7%,  $p=0.032$ ). In the multivariate analysis for early onset, hypertension comorbidity and lack of hepatitis treatment were prognostic factors increasing the risk of death with [HR 3.7 (95% CI: 1.0-12.7)] and [HR 2.4 (95% CI: 0.9-6.2)] ( $p=0.053$ ). In the multivariate analysis for late onset, prognostic factors increasing the risk of death include AFP levels  $\geq 200$  ng/mL [HR 1.2 (95% CI: 1.0-1.5)], liver cirrhosis [HR 1.2 (95% CI: 1.0-1.3)], AJCC stage 4 as the most advanced stage [HR 4.5 (95% CI: 2.2-8.9)], supportive therapy [HR 5.2 (95% CI: 3.9-6.8)], and palliative therapy [HR 1.6 (95% CI: 1.2-2.2)].

**Conclusion.** The median survival of early-onset HCC patients is lower compared to late-onset ones because the majority are not given curative treatment. Independent prognostic factors in early-onset are hypertension and hepatitis treatment, while in late-onset AFP levels, liver cirrhosis, AJCC stage, and therapy are given.

**Keywords:** Early-onset, late-onset, hepatocellular carcinoma, survival

## PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoseluler (KHS) menurut *Global Cancer Observatory* pada tahun 2020 merupakan kanker ketujuh terbanyak di dunia dan kelima terbanyak di Indonesia.<sup>1</sup> Jumlah kasus baru KHS di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 21.392 kasus atau merupakan 5,4% dari seluruh jenis kanker.<sup>1</sup> Di Asia Tenggara, angka kesintasan KHS masih sangat rendah.<sup>1</sup> Data registrasi Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2021 menunjukkan tingkat kesintasan satu tahun sebesar 61,2% pada pasien KHS.<sup>2</sup> Secara keseluruhan, tingkat kesintasan pasien KHS dianggap rendah karena sebagian besar kasus didiagnosis pada stadium lanjut.<sup>2</sup> Karsinoma hepatoseluler dapat terjadi pada usia dini (18-40 tahun) atau pada usia lanjut (>40 tahun). Penelitian yang dilakukan di luar Indonesia menunjukkan bahwa tingkat kesintasan penderita KHS yang timbul lebih awal lebih baik dibandingkan dengan KHS yang muncul lebih akhir atau awitan lambat.<sup>3,4</sup> Hal ini disebabkan oleh KHS yang terjadi sejak dini, yang memiliki peluang lebih tinggi untuk sembuh dari kanker, kondisi kesehatan keseluruhan yang lebih baik, dan toleransi yang lebih kuat terhadap pilihan pengobatan seperti reseksi atau transplantasi hati.<sup>4</sup>

Peneliti meyakini bahwa KHS yang timbul sejak dini mempunyai karakteristik dan prognosis yang berbeda dibandingkan dengan KHS awitan lambat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang lebih muda cenderung memiliki karakteristik tumor yang lebih lanjut dan kemungkinan diagnosis stadium akhir yang lebih tinggi. Hal ini mungkin terkait dengan faktor keluarga, infeksi hepatitis B, mutasi genetik, dan kemungkinan penyakit penyerta yang berbeda.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif yang dilakukan terhadap pasien KHS

yang terdaftar di registrasi KHS Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2015 hingga 2022. Kriteria inklusi adalah semua pasien KHS yang berusia  $\geq 18$  tahun, sedangkan pasien dengan penyakit kanker lain dikeluarkan. Perhitungan sampel dilakukan dengan menggunakan rumus analitik komparatif. Keseluruhan pasien KHS yang terdapat pada registrasi KHS di RSCM dan memenuhi kriteria inklusi eksklusi masuk ke dalam *total sampling* pada penelitian ini.

Semua subjek yang berpartisipasi dalam penelitian ini ditindaklanjuti hingga November 2023. Kehilangan tindak lanjut terjadi pada pasien yang tidak kembali untuk kunjungan tindak lanjut ke rumah sakit dan waktu kematiannya tidak dapat ditentukan. Kesintasan ditentukan sejak diagnosis oleh tim multidisiplin atau sejak diagnosis di rumah sakit rujukan sebelum dirujuk ke RSCM. Rentang periode waktu hingga kejadian kematian (*time to event*) didefinisikan sebagai selisih waktu pada tanggal diagnosis awal KHS hingga waktu pasien dinyatakan meninggal ataupun sensor dalam periode pengamatan 24 bulan. Semua subjek yang meninggal dimasukkan tanpa memandang penyebab kematiannya.

Dalam penelitian ini, usia dikategorikan menjadi awitan dini (18-40 tahun) dan awitan lambat (usia > 40 tahun) karena *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) menggunakan batas waktu 40 tahun. Terapi utama yang diberikan dikategorikan menjadi terapi kuratif (reseksi, transplantasi hati, dan ablasi), paliatif (TACE, radioterapi, dan sorafenib), dan suportif (perawatan suportif terbaik). Penelitian ini telah mendapat izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSCM.

## HASIL

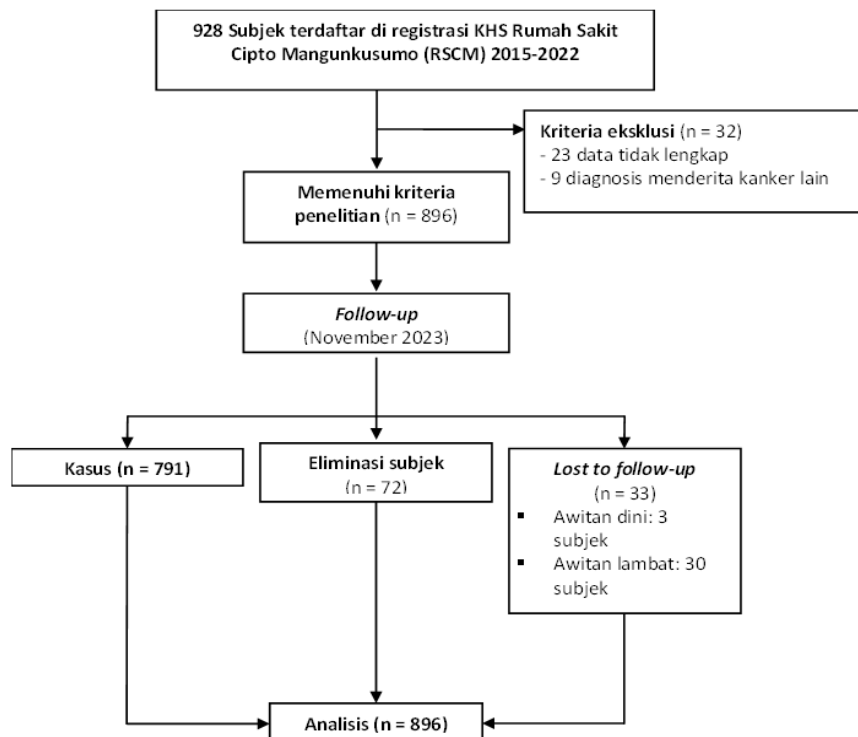
Sebanyak 928 subjek terdaftar, dan hanya 896 yang memenuhi kriteria. Pemantauan terakhir dilakukan pada bulan November 2023. Di antara subjek yang mengalami

kejadian, 243 (27,1%) mengalami kejadian di luar rumah sakit, sedangkan 548 (61,1%) mengalami kejadian di RSCM. Dalam penelitian ini, hanya ada 33 (3,6%) subjek yang *lost to follow up* (Gambar 1).

Secara total, 99 (11,02%) subjek berada dalam kategori awitan dini, sedangkan 797 (88,75%) berada dalam kategori awitan lambat (Tabel 1). Pada kelompok awitan dini (n=99), mayoritas memiliki indeks massa tubuh (IMT) normal, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki dan memiliki gejala sakit perut, hanya sedikit yang memiliki penyakit penyerta, hampir tidak ada yang pernah menerima vaksinasi hepatitis, dan mayoritas menderita hepatitis B, dengan hanya sebagian kecil (12,1%) yang menerima terapi kuratif. Pada kelompok awitan lambat (n=797), mayoritas memiliki IMT normal sama dengan kelompok awitan dini, sebagian besar berjenis kelamin laki-laki, hanya 3,5% yang pernah mendapat vaksinasi, dan penderita sirosis lebih dominan (61,4%) dibandingkan kelompok awitan dini. Kedua kelompok tersebut sebagian besar menderita hepatitis B dan didiagnosis pada stadium 3, dengan hanya 20,3% yang menerima terapi kuratif (Tabel 1).

Pasien dengan awitan dini memiliki rerata kesintasan 2 bulan, sedangkan pasien dengan awitan lambat memiliki median kesintasan lebih lama yaitu 4 bulan, dengan perbedaan yang signifikan. Secara keseluruhan, 88,3% dari total subjek telah meninggal (peristiwa), sedangkan 105 pasien atau 11,7% masih hidup (*disensor*). Data menunjukkan bahwa pasien dengan serangan awitan lambat cenderung memiliki kesintasan yang sedikit lebih lama dibandingkan pasien dengan serangan awitan dini (Tabel 2) (Gambar 2).

Pada kelompok awitan dini, hanya satu variabel, yaitu hipertensi sebagai komorbiditas, yang merupakan faktor prognostik independen untuk kesintasan secara keseluruhan, dengan HR sebesar 3,7 (IK95% 1,0-12,7, p=0,036). Subjek penderita hepatitis yang tidak diberikan pengobatan juga memiliki HR sebesar 2,4 untuk luaran pasien KHS, namun kurang signifikan secara statistik (Tabel 3). Pada kelompok dengan serangan lambat, beberapa variabel independen memengaruhi kesintasan secara keseluruhan, termasuk tingkat AFP yang tinggi, sirosis, stadium AJCC, dan terapi KHS (Tabel 4).



Gambar 1. Alur rekrutmen subjek

**Tabel 1. Karakteristik subjek**

Parameter	Total (n = 896)	Awitan dini (n = 99)	Awitan lambat (n = 797)	Nilai p
Usia (tahun), median (RIK)	56 (16)	36 (6)	58 (15)	<0,001*
Indeks massa tubuh (kg/m <sup>2</sup> ), median (RIK)	20,94 (4,48)	21,8 (6,1)	20,8 (4,43)	0,464
Kategori IMT, n (%)				
Berat badan kurang	197 (21,9)	21 (21,2)	176 (22,0)	0,189
Normal	426 (47,4)	45 (45,5)	381 (47,7)	
Kegemukan	213 (23,7)	21 (21,2)	192 (24,1)	
Kegemukan	62 (6,9)	12 (12,1)	50 (6,3)	
Etnis, n (%)				
Indonesia	808 (90)	93 (93,9)	715 (89,5)	0,369
Asia-Timur	64 (7,1)	4 (4,0)	60 (7,5)	
Asia-Arab	24 (2,9)	2 (2,0)	22 (3,0)	
Jenis kelamin, n (%)				
Pria	706 (78,8)	78 (78,8)	628 (78,8)	0,999
Wanita	190 (21,2)	21 (21,2)	169 (21,2)	
Gejala awal, n (%)				
Ya	818 (91,3)	95 (96,0)	723 (90,7)	0,081
Tidak	78 (8,7)	4 (4,0)	74 (9,3)	
Jenis gejala, n (%)				
Sakit perut	558 (62,4)	85 (85,9)	473 (59,3)	<0,001*
Penurunan berat badan	82 (9,1)	1 (1,0)	81 (10,3)	
Tanda-tanda sirosis dekompensasi	177 (19,7)	9 (9,1)	168 (21,1)	
Lainnya	79 (8,8)	4 (4,0)	75 (9,4)	
Faktor risiko, n (%)				
Riwayat keluarga KHS	17 (1,9)	8 (8,1)	9 (1,1)	<0,001*
Riwayat keluarga sirosis	21 (2,3)	14 (14,1)	7 (0,9)	
Riwayat keluarga hepatitis	103 (11,5)	48 (48,5)	55 (6,9)	
Tidak ada	755 (84,3)	29 (29,3)	726 (91,1)	
Faktor predisposisi, n (%)				
Merokok	102 (11,4)	13 (13,1)	89 (11,2)	0,669
Alkohol	18 (2,0)	3 (3,0)	15 (1,9)	
Merokok dan alkohol	19 (2,1)	1 (1,0)	18 (2,3)	
Tidak ada	727 (84,5)	82 (82,9)	675 (84,7)	
Komorbiditas, n (%)				
Diabetes mellitus	90 (10,0)	7 (7,1)	83 (10,4)	0,324
Hipertensi	53 (6,0)	3 (3,0)	50 (6,3)	
Kombinasi DM + HT	25 (2,8)	4 (4,0)	21 (2,6)	
Tidak ada	726 (81,1)	85 (85,9)	643 (80,7)	
Vaksinasi hepatitis B, n (%)				
Ya	30 (3,3)	2 (2,0)	28 (3,5)	0,764
Tidak	866 (96,7)	97 (98,0)	769 (96,5)	
Hepatitis B/C, n (%)				
Hepatitis B	573 (64)	89 (89,9)	484 (60,7)	<0,001*
Hepatitis C	165 (18,4)	3 (3,0)	162 (20,3)	
Hepatitis B dan C	20 (2,2)	3 (3,0)	17 (2,1)	
Tidak ada	138 (15,4)	4 (4,0)	134 (16,8)	
Pengobatan hepatitis, n (%)				
Ya	250 (28,1)	32 (32,3)	218 (27,6)	0,004*
Tidak	508 (56,6)	63 (63,6)	445 (55,1)	
Sirosis, n (%)				
Ya	520(58)	31(33)	489 (61,4)	<0,001*
Tidak	376(42)	68(67)	308 (38,6)	

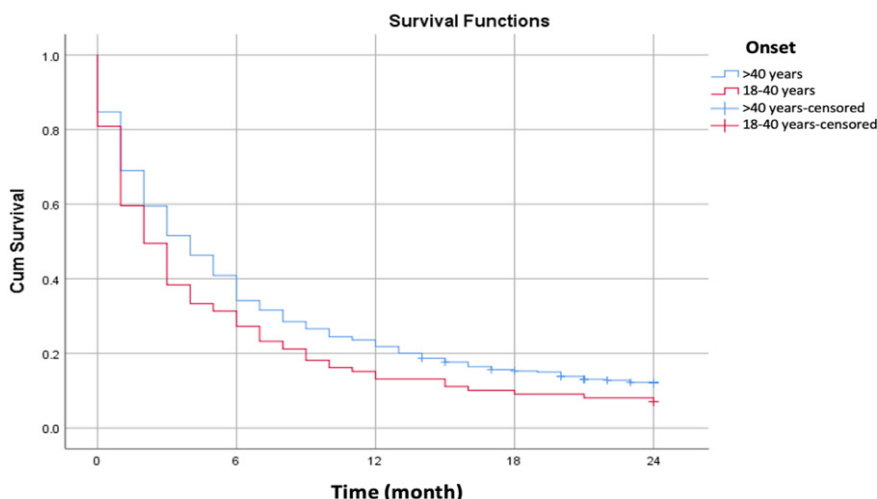
Parameter	Total (n = 896)	Awitan dini (n = 99)	Awitan lambat (n = 797)	Nilai p
<b>Kategori Child-Pugh, n (%)</b>				
CP A	397 (44,3)	37 (37,4)	360 (45,2)	0,234
CP B	321 (35,7)	37 (37,4)	284 (35,6)	
CP C	178 (19,9)	25 (25,3)	153 (19,2)	
Tingkat AFP, median (RIK)	439,01 (5.698)	7500 (38.435)	350 (3.403)	<0,001*
<b>Kategori AFP, n (%)</b>				
<200 ng/mL	344 (38,3)	16 (16,2)	328 (41,2)	<0,001*
≥200 ng/mL	552 (61,7)	83 (83,8)	469 (58,8)	
<b>Tahapan AJCC, n (%)</b>				
Tahap 1	33 (3,7)	4 (4,0)	29 (3,6)	0,011*
Tahap 2	171 (19,0)	7 (7,1)	164 (20,6)	
Tahap 3	564 (62,9)	69 (69,7)	495 (62,2)	
Tahap 4	128 (14,3)	19 (19,2)	109 (13,6)	
<b>Tahap BCLC, n (%)</b>				
Tahap 0	9 (1,0)	1 (1,0)	8 (1,0)	0,008*
Tahap A	139 (15,5)	5 (5,1)	134 (16,8)	
Tahap B	291 (32,4)	28 (28,3)	263 (32,9)	
Tahap C	313 (34,9)	42 (42,4)	271 (34,0)	
Tahap D	144 (16,0)	23 (23,2)	121 (15,1)	
<b>Terapi utama KHS</b>				
Kuratif	174 (19,4)	12 (12,1)	162 (20,3)	0,115
Paliatif	171 (19,0)	18 (18,2)	153 (19,2)	
Mendukung	551 (61,6)	69 (69,7)	482 (60,5)	

AFP=Alfa-fetoprotein; AJCC=American Joint Committee on Cancer; IMT=indeks massa tubuh; CP: Child-Pugh; DM=Diabetes melitus; HT=hipertensi; RIK= rentang interkuartil; KHS=karsinoma hepatoseluler

**Tabel 2. Perbandingan kesintasan awitan dini dan lambat**

Variabel	Awitan dini (n = 99)	Awitan lambat (n = 797)	Nilai p
Rerata kesintasan (bulan) (IK 95%)	2 (1,0-2,9)	4 (3,4-4,5)	0,021
<b>Status saat tindak lanjut, n (%)</b>			
Kematian (peristiwa)	92 (92,9)	699 (87,7)	0,032
Langsung (eliminasi)	7 (7,1)	98 (12,3)	

RIK=rentang interkuartil



**Gambar 2. Analisis waktu kesintasan Kaplan-Meier**

**Tabel 3. Faktor prognostik karsinoma hepatoseluler awitan dini**

Variabel	Analisis bivariat, HR (IK 95%)	Nilai p	Analisis multivariat, HR (IK 95%)	Nilai p
<b>Gejala Awal</b>				
Tidak	Ref.	Ref.		
Ya	0,8 (0,3-2,3)	0,756		
<b>Komorbiditas</b>				
Tidak ada	Ref.	Ref.		
Diabetes mellitus	0,5 (0,2-1,2)	0,146	0,5 (0,2 – 1,4)	0,234
Hipertensi	1,2 (0,3-3,8)	0,744	3,7 (1,09 – 12,7)	0,036
Kombinasi DM + HT	2,2 (0,8-6,3)	0,109	1,2 (0,4 – 3,5)	0,628
<b>Hepatitis B/C</b>				
Tidak ada	Ref.	Ref.		
Hepatitis B	1,2 (0,5-3,3)	0,676		
Hepatitis C	0,5 (0,1-2,9)	0,468		
Hepatitis B+C	1,1 (0,2-5,2)	0,829		
<b>Pengobatan hepatitis</b>				
Ya	Ref.	Ref.		
Tidak	1,1 (0,7-1,7)	0,664	2,4 (0,9 – 6,2)	0,053
<b>Sirosis</b>				
Tidak	Ref.	Ref.		
Ya	0,9 (0,6-1,5)	0,937		
<b>Kategori Child-Pugh</b>				
A	Ref.	Ref.		
B	1,6 (1,0-2,7)	0,036*		
C	2,0 (1,2-3,5)	0,007*		
<b>Tingkat AFP</b>				
<200 ng/mL	Ref.	Ref.		
≥200 ng/mL	1,5 (0,8-2,8)	0,144		
<b>Tahap AJCC</b>				
Tahap 1	Ref.	Ref.		
Tahap 2	1,8 (0,3-9,5)	0,463		
Tahap 3	5,3(1,2-21,9)	0,021*		
Tahap 4	6,7 (1,5-29,5)	0,011*		
<b>Tahap BCLC</b>				
Tahap A	Ref.	Ref.		
Tahap B	2,6 (0,79-8,7)	0,114		
Tahap C	4,9 (1,4-16,1)	0,009		
Tahap D	7,7 (2,2-26,4)	0,001		
<b>Terapi utama KHS</b>				
Kuratif	Ref.	Ref.		
Paliatif	2,4 (0,9-6,1)	0,052		
Mendukung	16,5 (6,2-44,1)	<0,001*		

AFP=Alfa-fetoprotein; AJCC=American Joint Committee on Cancer; DM=diabetes melitus; HT=hipertensi; KHS=karsinoma hepatoseluler



Tabel 4. Faktor prognostik untuk karsinoma hepatoseluler awitan lambat

Variabel	Analisis bivariat, HR (IK 95%)	Nilai p	Analisis multivariat, HR (IK 95%)	Nilai p
<b>Gejala Awal</b>				
Tidak	Ref.	Ref.		
Ya	1,1 (0,9-1,5)	0,193		
<b>Komorbiditas</b>				
Tidak ada	Ref.	Ref.		
Diabetes mellitus	1,1(0,88-1,43)	0,371		
Hipertensi	0,8 (0,62-1,14)	0,267		
Kombinasi DM + HT	2,1 (1,35-3,31)	0,001*		
<b>Hepatitis B/C</b>				
Tidak ada	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Hepatitis B	1,0 (0,88-1,33)	0,438	1,2 (0,9-1,5)	0,104
Hepatitis C	1,4 (1,1-1,6)	0,012*	0,9 (0,7-1,2)	0,609
Hepatitis B+C	1,0 (0,6-1,8)	0,873	0,7 (0,3-1,3)	0,328
<b>Pengobatan Hepatitis</b>				
Ya	Ref.	Ref.		
Tidak	1,2 (1,0-1,4)	0,014*		
<b>Sirosis</b>				
Tidak	Ref.		Ref.	0,005*
Ya	1,2(1,0 – 1,4)		1,2 (1,0-1,4)	
<b>Kategori Child-Pugh</b>				
A	Ref.	Ref.		
B	1,7 (1,4-2,1)	<0,001*		
C	2,7 (2,2-3,4)	<0,001*		
<b>Tingkat AFP</b>				
<200 ng/mL	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
≥200 ng/mL	1,8 (1,5-2,1)	<0,001*	1,2 (1,0-1,4)	0,009*
<b>Tahap AJCC</b>				
Tahap 1	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Tahap 2	2,7 (1,4-5,2)	0,002*	2,2 (1,5-4,8)	0,017*
Tahap 3	8,0 (4,3-15,1)	<0,001*	4,1 (1,8-7,8)	<0,001*
Tahap 4	12,5 (6,5-24,2)	<0,001*	4,5 (1,6-7,4)	<0,001*
<b>Tahap BCLC</b>				
Tahap 0	Ref.	Ref.		
Tahap A	2,0 (0,6-6,4)	0,229		
Tahap B	5,0 (1,6-15,7)	0,006*		
Tahap C	10,5 (3,3-33,0)	<0,001*		
Tahap D	14,3 (4,5-45,4)	<0,001*		
<b>Terapi utama KHS</b>				
Kuratif	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Paliatif	2,5 (1,9-3,3)	<0,001*	1,6 (1,2-2,2)	0,044*
Mendukung	8,3 (6,5-10,7)	<0,001*	5,2 (3,9-6,8)	<0,001*

AFP=Alfa-fetoprotein; AJCC=American Joint Committee on Cancer; DM=diabetes melitus; HT=hipertensi; KHS=karsinoma hepatoseluler

## DISKUSI

Pasien dengan KHS biasanya didiagnosis pada usia lanjut dan seringkali sudah menderita sirosis hati.<sup>5</sup> Yang, dkk.<sup>6</sup> melaporkan bahwa rerata usia saat diagnosis KHS adalah 62 tahun. Studi lain menemukan bahwa rerata usia timbulnya KHS yang terkait dengan infeksi virus hepatitis B adalah 50 tahun.<sup>7</sup> Oleh karena itu, temuan ini mendukung bukti sebelumnya bahwa KHS lebih sering terjadi pada individu yang lebih tua, khususnya mereka yang berusia di atas 40 tahun. Dalam penelitian ini, terdapat ketidakseimbangan jumlah pasien dengan KHS awitan dini dan awitan lambat, dengan hanya 99 subjek (11%) yang didiagnosis dalam waktu hampir 7 tahun setelah pengumpulan data. Penelitian lain di Jerman yang melibatkan 1.108 pasien KHS selama 3 tahun menemukan bahwa hanya 25 subjek (2%) yang berusia kurang dari 40 tahun. Ren, dkk.<sup>8</sup> mempelajari total 127.210 subjek, dengan hanya 366 subjek (2,9%) yang menderita kanker hati dini.

Dalam penelitian ini, KHS yang terjadi lebih awal menunjukkan tingkat kesintasan yang lebih rendah dibandingkan dengan KHS yang terjadi lebih lambat. Chang, dkk.<sup>12</sup> menganalisis total 628 pasien KHS selama periode 9 tahun (1999-2008) dan menemukan median kesintasan yang serupa yaitu 4,5 bulan untuk kelompok usia muda dan 4,1 bulan untuk kelompok usia lebih tua (nilai p tidak signifikan). Niederle, dkk.<sup>3</sup> mempelajari 1.108 subjek KHS dan menemukan bahwa pasien yang lebih muda memiliki kesintasan yang lebih lama dibandingkan pasien yang lebih tua (56,0 vs. 15,2 bulan;  $p = 0,048$ ).

Penelitian serupa lainnya oleh Jie, dkk.<sup>4</sup> menganalisis 12.721 pasien KHS, termasuk 366 (2,9%) pasien remaja dan dewasa muda (AYA) (berusia 15-39 tahun), dan menemukan rerata kesintasan 20 bulan untuk pasien dengan serangan dini dibandingkan dengan 15 bulan untuk pasien dengan serangan lambat ( $p < 0,001$ ). Hampir semua penelitian menunjukkan bahwa KHS yang terjadi pada tahap awal memiliki kesintasan yang lebih baik dibandingkan dengan KHS yang terjadi pada tahap akhir. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh diagnosis tahap awal dan akses yang lebih besar terhadap terapi kuratif. Namun, dalam penelitian ini, tren sebaliknya diamati, yaitu pasien dengan serangan dini memiliki kesintasan yang lebih pendek. Hal ini mungkin disebabkan oleh fakta bahwa, meskipun secara teoritis lebih toleran terhadap pengobatan dan memiliki lebih sedikit penyakit penyerta, pasien yang lebih muda dalam penelitian ini cenderung menderita KHS stadium lanjut.<sup>3,4</sup>

Penelitian lain di Korea menemukan bahwa pasien KHS dengan riwayat keluarga karsinoma hepatoseluler

cenderung terdiagnosis pada usia lebih muda.<sup>9</sup> Selain itu, pasien berusia di bawah 45 tahun yang mengidap hepatitis B lebih mungkin memiliki riwayat penyakit dalam keluarga, sehingga menunjukkan bahwa riwayat keluarga mungkin terkait dengan perkembangan kanker hati dini.<sup>9</sup> Dalam penelitian ini, kelompok kanker hati dengan serangan dini memiliki prevalensi lebih tinggi (8,1%) riwayat keluarga kanker hati dibandingkan dengan kelompok dengan serangan di akhir. Hal ini memperkuat kemungkinan bahwa hepatitis dapat ditularkan pada usia yang lebih muda, kemungkinan secara vertikal dari ibu ke anak. Secara teoritis, KHS yang menyerang sejak dini diyakini memiliki lebih banyak mutasi genetik, sehingga menyebabkan perkembangan lebih cepat.<sup>5,10,11</sup>

Gejala awal pada penelitian ini antara lain sakit perut, penurunan berat badan, dan gejala sirosis. Median BMI cenderung menunjukkan status gizi normal pada kedua kelompok, dan kedua kelompok melaporkan sedikit penurunan berat badan, 1% pada kelompok awal dan 10,3% pada kelompok lambat. Berbagai literatur menyebutkan bahwa obesitas berhubungan dengan kejadian kanker hati dan kematian.<sup>13</sup> Individu yang mengalami obesitas memiliki risiko relatif 1,89 (IK 95%: 1,51–2,36) untuk mengalami KHS dibandingkan dengan mereka yang memiliki berat badan normal.<sup>13</sup> Berdasarkan data tersebut, sebagian besar kasus KHS terjadi pada pasien obesitas dan penurunan berat badan tersebut mungkin tidak diketahui oleh pasien sehingga tidak dilaporkan pada saat kunjungan atau penurunan berat badan tersebut mungkin masih dianggap sebagai hal yang positif bagi pasien pada saat itu. Kemungkinan lainnya adalah pasien yang sebelumnya mengalami obesitas, saat datang berobat atau didiagnosis, mengalami penurunan berat badan, dan masuk dalam kategori IMT normal.

Sakit perut merupakan gejala paling umum yang ditemukan dalam penelitian ini. Studi lain menemukan bahwa sakit perut merupakan faktor prognosis yang buruk, terutama pada stadium awal, dan berhubungan dengan penyakit yang lebih parah, ukuran tumor yang lebih besar, dan stadium lanjut, yang akan memengaruhi kesintasan pasien KHS.<sup>14</sup> Gejala fisik ini diperburuk oleh stres psikososial, yang menekankan dampak multidimensi KHS pada pasien, dan kualitas hidup. Kualitas hidup tidak dinilai dalam penelitian ini, sehingga ada kemungkinan bahwa variabel ini dapat memengaruhi kesintasan penyakit.

Hipertensi merupakan satu-satunya variabel yang signifikan pada kelompok awal dengan HR sebesar 3,7 ( $p = 0,036$ ), sedangkan pada pasien dengan penyakit lanjut, penyakit penyerta diabetes melitus (DM) dan

hipertensi hanya signifikan pada analisis bivariat (HR 2,1). Hipertensi, terutama pada tahap awal, terjadi pada sekitar 17-20% kasus dan biasanya hipertensi yang muncul sebelum usia 30 tahun sebagian besar disebabkan oleh penyebab sekunder yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut.<sup>15,16</sup> Hipertensi mungkin terjadi sebagai faktor perancu dalam kesintasan KHS karena masih belum ada hubungan langsung antara hipertensi dan KHS. Pemeriksaan lebih lanjut mungkin diperlukan terutama mengenai penyebab, tingkat keparahan, dan terapi yang diberikan, serta pertimbangan komplikasi hipertensi yang dapat memengaruhi kesintasan secara langsung seperti stroke, gangguan ginjal, dan gangguan jantung. Meskipun hipertensi dinyatakan bermakna pada awitan dini, jumlahnya relatif sedikit dan lebih rendah dibandingkan dengan awitan lambat, sehingga perlu dilakukan studi lanjutan untuk mengeksplorasi lebih dalam terkait kausalitas secara klinis antara hipertensi dengan kesintasan pasien KHS.

Dalam beberapa penelitian di luar negeri, etiologi KHS awitan dini terutama disebabkan oleh infeksi hepatitis B, sedangkan KHS awitan lambat terutama disebabkan oleh sirosis hati yang disebabkan oleh alkohol, hepatitis B, dan C.<sup>3,17</sup> Mirip dengan penelitian ini, beberapa penelitian di luar negeri melaporkan sebanyak 67% subjek menderita hepatitis B, 2% memiliki riwayat konsumsi alkohol, dan khususnya pada kelompok awal, hepatitis B merupakan penyebab dominan (89,9%). Pada penelitian ini, hanya hepatitis C yang memiliki hubungan signifikan dengan kematian pada analisis bivariat dengan HR 1,4. Pada kelompok awal, ada tidaknya hepatitis tidak memengaruhi kesintasan. Seperti penelitian lain yang menunjukkan temuan serupa mengenai hubungan hepatitis dengan kesintasan, bahwa status hepatitis sebagian besar tidak memengaruhi kesintasan.<sup>3,4,12</sup> Masih banyak faktor lain yang dapat memengaruhi variabel hepatitis, namun ada kemungkinan hepatitis kronis itu sendiri tidak berpengaruh sampai terjadinya sirosis.

Pada KHS awitan dini, pengobatan hepatitis secara mandiri meningkatkan risiko dengan HR sebesar 2,4, namun tidak signifikan secara statistik ( $p=0,053$ ). Wang, dkk.<sup>18</sup> menekankan bahwa terapi antivirus dapat secara signifikan mengurangi angka kematian pada pasien KHS dengan tingkat DNA HBV yang tinggi tanpa memandang status sirosis. Oleh karena itu, kemungkinan besar pengobatan hepatitis dapat memperbaiki fungsi hati pada tahap awal penyakit atau sebelum terjadi kerusakan hati permanen.

Sirosis cenderung lebih dominan pada kelompok dengan awitan lambat (61,4%). Dalam penelitian Niederle,

dkk.<sup>3</sup>, penyakit hati kronis lebih jarang terjadi pada kelompok awal, dan menurut penelitian Ren, dkk.<sup>4</sup>, sirosis lebih dominan pada kelompok awitan lambat karena kelompok awal lebih didominasi oleh infeksi hepatitis B sehingga menyebabkan perkembangan kanker lebih cepat sebelum terjadi sirosis. Salah satu komplikasi sirosis yang menyebabkan kematian terbanyak pada pasien KHS adalah perdarahan saluran cerna.<sup>19-21</sup>

Berdasarkan data karakteristik, AFP cenderung lebih tinggi pada kasus-kasus awal. Niederle, dkk.<sup>3</sup> menemukan bahwa median AFP saat diagnosis cenderung lebih tinggi pada kelompok usia yang lebih muda (117 dan 43 ng/mL;  $p < 0,001$ ), dan penelitian yang dilakukan oleh Xin-Sen Xu, dkk.<sup>22</sup> juga menunjukkan bahwa kelompok usia yang lebih muda cenderung memiliki rerata kadar AFP yang lebih tinggi (10147 dan 3628 ng/mL;  $p=0,001$ ). Pasien dengan tingkat AFP yang lebih tinggi berkaitan dengan sirosis yang lebih parah, invasi vaskular yang lebih sering, beban tumor yang lebih tinggi, dan status kinerja yang lebih buruk.<sup>23</sup>

Dalam penelitian ini, sebagian besar kasus awal dan akhir didiagnosis pada AJCC tahap 3, yang menunjukkan bahwa keduanya didiagnosis pada stadium lanjut. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian yang dilakukan di tempat lain, yang mana kasus-kasus awal didiagnosis pada tahap awal dan lebih mungkin untuk menerima terapi kuratif, sehingga menghasilkan kesintasan yang berbeda dibandingkan dengan penelitian ini.<sup>3,22</sup> Dalam analisis BCLC, tidak ada temuan signifikan yang diamati. Klasifikasi BCLC banyak digunakan untuk menentukan pengobatan dan stadium di Indonesia. Mirip dengan penelitian ini, beberapa penelitian menunjukkan bahwa BCLC bukan merupakan faktor prognostik independen untuk kesintasan baik pada kasus awal maupun akhir.<sup>3,12,22</sup> Keterbatasan BCLC adalah dapat berubah dengan cepat, terutama jika mempertimbangkan penyakit penyerta atau perburukan gejala seperti infeksi, status gizi, anemia, dan lain-lain yang dapat ditangani.<sup>3,4,13,14</sup>

Dalam penentuan terapi KHS, tahapan BCLC saat ini dijadikan acuan di Indonesia dengan melibatkan tim multidisiplin. Kasus-kasus yang terjadi pada tahap awal menerima lebih sedikit terapi kuratif dibandingkan dengan kasus-kasus yang terjadi pada tahap akhir, sehingga dapat memengaruhi kesintasan. Studi lain oleh Chang, dkk.<sup>12</sup> menemukan bahwa subjek dengan awitan dini lebih mungkin menerima terapi kuratif dibandingkan dengan kasus awitan lambat (18,2% dan 8,2%;  $p = 0,014$ ). Perbedaan ini menunjukkan keterlambatan diagnosis pada kasus-kasus awal. Perbedaan dalam penelitian ini mungkin disebabkan oleh kurangnya kesadaran tentang penyakit ini, ketersediaan sumber daya, dan masalah administrasi,

karena tidak banyak pusat kesehatan di Indonesia yang memiliki fasilitas untuk diagnosis.

Terapi paliatif atau suportif secara inheren lebih berisiko terhadap kematian dibandingkan terapi kuratif. Dalam penelitian ini, terapi suportif tampaknya memberikan hasil yang lebih baik. Terapi suportif dalam konteks KHS umumnya ditujukan untuk mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Hal ini mungkin melibatkan berbagai intervensi, mulai dari manajemen nyeri, nutrisi, manajemen komplikasi, dan lain-lain, sedangkan terapi paliatif ditujukan untuk mencegah perkembangan atau perluasan penyakit. Meskipun terapi paliatif tidak dimaksudkan untuk menyembuhkan penyakit, peningkatan kualitas hidup dan manajemen gejala dapat berdampak positif pada kesintasan pasien. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun terapi paliatif mungkin bukan pilihan optimal untuk pasien KHS, terutama pasien dengan kanker hati stadium dini, data dan proses pemberian terapi paliatif pada pasien KHS perlu ditinjau ulang.<sup>12</sup>

Keterbatasan penelitian ini antara lain terbatasnya generalisasi karena merupakan penelitian *single-center* yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Indonesia, jumlah sampel yang kecil pada kelompok awitan dini. Selain itu beberapa data penyakit penyerta terbatas dan tidak lengkap, seperti informasi detail status gizi, penyakit penyerta di luar diabetes dan hipertensi, pengobatan komorbiditas, nyeri, dan kualitas hidup yang mungkin berdampak.

## SIMPULAN

Karsinoma hepatoseluler (KHS) cenderung didiagnosis pada usia lanjut, dengan infeksi virus hepatitis B menjadi faktor risiko utama, terutama pada kasus awitan dini. Meskipun diagnosis pada tahap awal biasanya berhubungan dengan kesintasan yang lebih baik, penelitian ini menemukan kondisi sebaliknya, kemungkinan karena pasien muda cenderung menderita KHS stadium lanjut. Selain itu, riwayat keluarga kanker hati dapat memengaruhi perkembangan KHS, khususnya pada usia muda. Gejala awal seperti sakit perut dan penurunan berat badan umum pada pasien KHS, sementara faktor prognostik seperti tingkat AFP dan status penyakit hati kronis dapat memengaruhi kesintasan. Terapi suportif tampaknya memberikan hasil yang lebih baik daripada terapi kuratif, kemungkinan karena terapi paliatif lebih fokus pada manajemen gejala dan kualitas hidup pasien. Rekomendasi termasuk peningkatan kesadaran masyarakat tentang risiko KHS, peningkatan akses terhadap terapi kuratif, manajemen gejala yang lebih baik, dan penelitian

lanjutan untuk mendalami faktor prognostik dan respons terhadap terapi. Dengan mengambil langkah-langkah ini, diharapkan dapat meningkatkan deteksi dini, pengelolaan, dan prognosis KHS di Indonesia, serta mengurangi beban penyakit bagi pasien dan sistem kesehatan secara keseluruhan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
2. Hasan I, Gani AR, Sulaiman AS, Kurniawan J, Lesmana CR. Profil klinis dan kesintasan pasien karsinoma sel hati di rumah sakit rujukan tersier Indonesia tahun 2015-2021. *J Penyakit Dalam Indones*. 2023;10(2):90-5.
3. Niederle IM, Wörns M-A, Koch S, Nguyen-Tat M, Düber C, Otto G, et al. Clinicopathologic features and prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma in a large German cohort. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(9):775–8.
4. Ren J, Tong Y-M, Cui R-X, Wang Z, Li Q-L, Liu W, et al. Comparison of survival between adolescent and young adult vs older patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(12):1394.
5. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14(11):1652–6.
6. Yang JD, Altekruse SF, Nguyen MH, Gores GJ, Roberts LR. Impact of country of birth on age at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 2017;123(1):81–9.
7. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):271–85.
8. Li Y, Zhang Z, Shi J, Jin L, Wang L, Xu D, et al. Risk factors for naturally occurring early-onset hepatocellular carcinoma in patients with HBV-associated liver cirrhosis in China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1205–12.
9. Park CH, Jeong SH, Yim HW, Kim JD, Bae SH, Choi JY, et al. Family history influences the early onset of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18(21):2661–7.
10. Shao Y, Chen X, Pang J, Zhang Y, Ou Q, Yin J, et al. Comprehensive genomic analysis of early and late-onset hepatocellular carcinoma. 2022;11(4):101031.
11. Sartorius, Makarova, Sartorius, An, Winkler, Chuturgoon, et al. The regulatory role of MicroRNA in hepatitis-B virus-associated hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) pathogenesis. *Cells*. 2019;8(12):1504.
12. Chang P-E, Ong W-C, Lui H-F, Tan C-K. Is the prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma poorer than the prognosis of older patients? A comparative analysis of clinical characteristics, prognostic features, and survival outcome. *J Gastroenterol*. 2008;43(11):881–8.
13. Hasan I, Loho IM, editors. Penatalaksanaan karsinoma sel hati. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2017. p.1–60.
14. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236.
15. Rivara MB. Pediatric Hypertension. Flynn JT, Ingelfinger JR, Brady TM, editors. *Pediatric Hypertension: Fifth Edition*. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cited 2023 Dec 15]. p.723–38.
16. Hinton TC, Adams ZH, Baker RP, Hope KA, Paton JFR, Hart EC, et al. Investigation and treatment of high blood pressure in young people: too much medicine or appropriate risk reduction. *Medline*. 2020;75:16–22.
17. Wang Q, Luan W, Villanueva GA, Rahbari NN, Yee HT, Manizate F, et al. Clinical prognostic variables in young patients (under 40 years) with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis*. 2012;13(4):214–8.
18. Wang X, Liu X, Wang P, Yu L, Yan F, Yan H, et al. Antiviral Therapy Reduces Mortality in Hepatocellular Carcinoma Patients with Low-

Level Hepatitis B Viremia. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021; 8:1253–67.

19. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD, ACG & AASLD Joint Clinical Guideline. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *2007;46(3):922-38*.
20. Gani RA. Hepatocellular carcinoma (HCC) surveillance – comprehensive management in liver cirrhosis patients. *Indones J Gastroenterol Hepatol Digest Endosc*. 2017;18(3):137–9.
21. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370–98.
22. Xu X-S, Chen W, Miao R-C, Zhou Y-Y, Wang Z-X, Zhang L-Q, et al. Survival analysis of hepatocellular carcinoma. *Chin Med*. 2015;128(13):1793–800.
23. Hsu C-Y, Liu P-H, Lee Y-H, Hsia C-Y, Huang Y-H, Lin H-C, et al. Using serum  $\alpha$ -fetoprotein for prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma: what is the most optimal cutoff. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118825.