

ARTIKEL PENELITIAN

**GAMBARAN PASIEN KARSINOMA HEPATOSELULER BERDASARKAN
USIA, JENIS KELAMIN, MANIFESTASI KLINIS, FAKTOR RISIKO,
DAN STADIUM**

*(OVERVIEW OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENT BASED ON AGE,
GENDER, CLINICAL MANIFESTATION, RISK FACTORS, AND STADIUM)*

Endah Hamidah Abbas¹, Ilma Fiddiyanti², Ashria Tiara Agustina³, Ris Kristiana¹

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad
Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani,
Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

³Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad
Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi: endah.hamidah123@yahoo.co.id

ABSTRAK

Karsinoma hepatoseluler merupakan keganasan berasal dari sel hepatosit. Kanker ini menjadi penyebab kematian terbanyak ke-3 di seluruh dunia akibat kanker pada tahun 2020. Pasien karsinoma hepatoseluler banyak terdiagnosa pada stadium akhir dimana prognosis buruk. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran pasien karsinoma hepatoseluler di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2018-2020. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif dengan sampel dari data rekam medis pasien terdiagnosa karsinoma hepatoseluler dari bagian Rekam Medis RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2018-2020 dengan teknik pengambilan *total sampling*. Hasil penelitian didapatkan 156 pasien terdiagnosa karsinoma hepatoseluler dengan 69 pasien memenuhi kriteria inklusi. Faktor risiko terbanyak adalah sirosis hati dengan 27 pasien (39,1%). Kelompok usia 56-65 tahun merupakan kelompok dengan diagnosa terbanyak dengan 21 pasien (30,4%). Laki-laki lebih banyak ditemukan dibanding wanita dengan perbandingan 3:1. Manifestasi klinis terbanyak ditemukan adalah nyeri abdomen dan letargia masing-masing sebanyak 20 pasien (29,0%). Stadium D menurut *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* merupakan stadium terbanyak ditemukan dengan 26 pasien (37,7%). Dapat disimpulkan bahwa sirosis hepatitis merupakan faktor risiko terbanyak karsinoma hepatoseluler. Banyak diderita pada usia tua, jenis kelamin laki-laki, dan manifestasi klinis terbanyak nyeri abdomen dan letargia dengan stadium terbanyak menurut BCLC adalah stadium D. Pada sirosis hati, terjadi aktivasi sel stelata hati menyebabkan proliferasi sel hepatosit terus-menerus yang menjadi faktor risiko terbanyak penelitian ini.

Karsinoma hepatoseluler banyak terjadi pada laki-laki disebabkan reseptor androgen berikatan EZH2 memiliki efek hambatan gen p-53.

Kata kunci : *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*, hepatosit, karsinoma hepatoseluler

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is malignancy originates from hepatocyte cells. This cancer are the 3rd leading cause death worldwide due to cancer in 2020. Many patients with hepatocellular carcinoma are diagnosed at late stage where a poor prognosis. The purpose of this study was to describe hepatocellular carcinoma patients at Central General Hospital Dr. Hasan Sadikin Bandung. This study uses descriptive method and sample was taken from medical record of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma from Medical Record Center of Hasan Sadikin Hospital 2018-2020 period with total sampling technique. The results showed that 156 patients were diagnosed with hepatocellular carcinoma with 69 patient meets our inclusion criteria. The most risk factor was liver cirrhosis with 27 patients (39,1%). 56-65 years age group was the most diagnosed with 21 patients (30.4%). Men were found more often than women with ratio 3:1. The most common clinical manifestations were abdominal pain and lethargy in 20 patients (29.0%). Stage D according to BCLC was the most common stage found with 26 patients (37.7%). The conclusions are liver cirrhosis was the most common risk factor of hepatocellular carcinoma. Most suffered in old age, male sex, and the most common clinical manifestations are abdominal pain and lethargy with the most common stage according to BCLC was stage D. In liver cirrhosis, activated liver stellate cell causing continuous hepatocyte cell proliferation which the most common risk factor in this study. Hepatocellular carcinoma mostly occurs in men due to androgen receptor binding to EZH2 which inhibits p-53 gene.

Keywords : *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*, *hepatocellular carcinoma*, *hepatocyte*

PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoseluler adalah keganasan berasal dari sel hepatosit, merupakan epitel polihedral atau kuboid besar.^{1,2} Kanker ini merupakan kanker hati primer tersering, menduduki 75% dari seluruh kanker organ hati.^{3,4} Merupakan kanker tersering ke-4 di Indonesia menurut *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2020.⁵ Kanker hati terbagi menjadi dua jenis, kanker hati primer berasal dari sel parenkim hati, sedangkan kanker hati sekunder disebabkan metastasis organ sekitar seperti usus, payudara, paru-paru,

pankreas, ginjal, dan kulit.^{3,6} Kanker hati primer terdiri dari karsinoma hepatoseluler, kolangiokarsinoma, dan hepatoblastoma.⁷ Karsinoma hepatoseluler menjadi penyebab kematian utama terkait kanker di seluruh dunia.^{3,4} Dengan angka kejadian 1 miliar penduduk di dunia menjadikan karsinoma hepatoseluler menduduki peringkat ke-5 pada pria dan ke-7 pada wanita sebagai penyebab kanker tersering dan penyebab kematian ke-3 disebabkan kanker di dunia tahun 2020.⁸ Tingkat harapan hidup rata-rata kurang dari 5 bulan, dengan sebagian besar pasien stadium

lanjut dimana tingkat kelangsungan hidup sangat rendah.⁹ Faktor risiko karsinoma hepatoseluler adalah infeksi kronis virus hepatitis B, hepatitis C, sirosis hati, diabetes melitus tipe, dislipidemia, dan obesitas sentral.¹⁰⁻¹² Menurut *Global Cancer Statistics*, karsinoma hepatoseluler banyak pada usia 50-70 tahun.¹³ Laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan rasio (2-4:1).^{4,14}

Penegakan diagnosa karsinoma hepatoseluler memerlukan kombinasi antara anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Dari hasil tersebut ditemui manifestasi klinis bervariasi dari mulai asimtomatik sampai simtomatik seperti nyeri abdomen, letargia, diare, ikterus, edema anasarka, asites, perdarahan variseal, manifestasi kulit seperti tanda *Leser-Trélat* dan lain-lain. Pada 90-95% pasien bergejala akan mengalami trias (nyeri abdomen kuadran kanan atas, penurunan berat badan, dan massa/benjolan yang teraba pada abdomen).¹⁵ Selanjutnya diperlukan pemeriksaan penunjang untuk mengkonfirmasi diagnosa berupa pemeriksaan radiologi melalui prosedur Ultrasonografi (USG) pada tahap skrining dilanjutkan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomography* (CT) transabdominal multifase dan pemeriksaan patologi anatomi melalui prosedur *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB), *Core*

Needle Biopsy (CNB), atau *Open Biopsy*.^{9,16} Untuk menentukan keparahan dari suatu kanker, diperlukan penentuan stadium. Stadium karsinoma hepatoseluler yang menghubungkan gejala dan temuan klinis adalah stadium dari *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC). Direkomendasikan oleh *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD).¹¹ Penelitian oleh Nadhim M dkk. di Rumah Sakit Kariadi Semarang tahun 2013-2015 didapatkan sebagian besar pasien berada pada stadium B (*intermediate*) dan terbanyak ke-2 stadium terminal (stadium D).¹³

Didasarkan uraian di atas, penulis tertarik melakukan penelitian terkait karsinoma hepatoseluler di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. merupakan Rumah Sakit Rujukan Nasional sehingga diharapkan mencerminkan kondisi sebenarnya masyarakat Indonesia. Karsinoma hepatoseluler merupakan kanker tersering, banyak merengut korban jiwa terutama pasien berusia lanjut, dan sering lambat terdeteksi menjadi alasan kuat bagi penulis untuk meneliti hal tersebut.

METODE

Digunakan metode penelitian deskriptif dengan data *retrospektif* dari data rekam medis bagian Rekam Medis Pusat Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2018-2020. Kriteria

inklusi pada penelitian ini yakni rekam medis pasien dengan diagnosa karsinoma hepatoseluler yang berisikan riwayat penyakit, usia, jenis kelamin, stadium, dan manifestasi klinis. Kriteria eksklusi meliputi data rekam medis yang rusak dan tidak terbaca. Besar sampel dan cara pengambilan digunakan *total sampling* sampai seluruh anggota populasi dalam sampel memenuhi kriteria penelitian. Penelitian ini diawali dengan pembuatan proposal, permohonan izin dan etik penelitian. Setelah disetujui, peneliti melakukan pencatatan, pengolahan dan analisis data rekam medis menggunakan Microsoft excel dan *Statistical Package for Social Science (IBM SPSS) Statistic 26*.

Penelitian dilaksanakan mulai Oktober-November 2021. Telah disetujui oleh

Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor LB.02.01/X.6.5/273/2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Didapatkan total 156 kasus dengan 69 kasus memenuhi kriteria inklusi dan 87 kasus memenuhi kriteria eksklusi. Disebabkan oleh data rekam medis yang rusak, hilang, tidak terbaca, dan pernyataan pasien yang menolak tindakan lanjut sehingga data rekam medis yang didapatkan tidak lengkap.

Gambaran Pasien Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Faktor Risiko

Tabel 1 Gambaran Karsinoma Hepatoseluler berdasarkan faktor risiko

No	Riwayat Penyakit	n	%
1	Hepatitis Kronis	21	30,4
2	Sirosis Hati	27	39,1
3	Diabetes Melitus	2	2,9
4	Dislipidemia	19	27,5
	Jumlah	69	100,0

Faktor risiko penelitian ini yakni riwayat penyakit pasien sebelum terdiagnosis karsinoma hepatoseluler. Berdasarkan tabel 1 didapatkan faktor risiko terbanyak sirosis hati dengan 27 kasus (39,1%). Selanjutnya hepatitis kronis, dari 21 kasus (30,4%) sebanyak 16

kasus dengan riwayat hepatitis B dan 5 kasus dengan riwayat hepatitis C. Dislipidemia dan diabetes melitus ditemukan pada 2 kasus (2,9%).

Hasil penelitian sejalan dengan penelitian oleh Jasirwan dkk. tahun 2015-2017 dimana 61% memiliki riwayat sirosis

hati di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan 54% di Rumah Sakit Dharmas Jakarta. Berbeda dengan Purba S dkk. di Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan tahun 2016-2017 dimana riwayat hepatitis B lebih banyak (47%) dibandingkan sirosis hati (33%).^{9,17}

Diperkirakan sepertiga pasien sirosis hati menjadi karsinoma hepatoseluler. 60-80% kasus diawali infeksi virus hepatitis B. Indonesia merupakan negara endemik hepatitis B ke-2 di Asia Tenggara. 1,4 juta penduduk dengan hepatitis B berisiko kanker hati dikemudian hari. Patogenesis karsinoma hepatoseluler belum diketahui

secara pasti, ditemukan adanya aktivasi sel stelata hati pada kondisi sirosis hati dapat disebabkan oleh kondisi diabetes melitus, dislipidemia karena pengaruh peningkatan asam lemak bebas, infeksi kronis, dan faktor lain menyebabkan terjadinya proliferasi sel hati. Ketika terjadi proliferasi terus menerus, dapat terjadi kesalahan duplikasi DNA atau tersisipnya gen virus dalam molekul DNA manusia sehingga memicu karsinoma hepatoseluler.¹⁸⁻²³

Gambaran Pasien Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Usia

Tabel 2 Gambaran Karsinoma Hepatoseluler berdasarkan usia

No.	Usia (tahun)	n	(%)
1	≤35 tahun	7	10,1
2	36-45 tahun	11	15,9
3	46-55 tahun	19	27,5
4	56-65 tahun	21	30,4
5	≥66 tahun	11	15,9
	Jumlah	69	100,00

Berdasarkan tabel 2 dapat disimpulkan, sebagian besar pasien karsinoma hepatoseluler terdiagnosa ketika berusia 56-65 tahun dengan jumlah 21 kasus (30,4%). Usia tertinggi adalah 73 tahun dan termuda 9 tahun. Hal ini sejalan dengan data epidemiologi karsinoma hepatoseluler di Indonesia menurut *Global Cancer Statistics* yakni pada kelompok usia 50-70 tahun dan Puri dkk. di Rumah Sakit Abdul

Wahab Sjahranie Samarinda tahun 2017-2020 paling banyak pada kelompok usia 50-59 tahun. Anak dengan karsinoma hepatoseluler berhubungan dengan transmisi virus hepatitis B perinatal.^{13,19,23,24}

Menurut Pascual S dkk. bertambahnya usia bukan faktor risiko tunggal perkembangan karsinoma hepatoseluler, melainkan akumulasi keadaan-keadaan yang merusak fungsi hati seperti infeksi

virus hepatitis baik secara vertikal dan horizontal, diabetes melitus, dislipidemia, dan mutasi genetik.^{10,19,22-24}

Gambaran Pasien Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 3 Gambaran Karsinoma Hepatoseluler berdasarkan jenis kelamin

No.	Jenis Kelamin	n	(%)
1	Laki-laki	52	75,4
2	Perempuan	17	24,6
	Jumlah	69	100,00

Berdasarkan tabel 3 dapat disimpulkan laki-laki lebih banyak terdiagnosa karsinoma hepatoseluler dibandingkan perempuan dengan jumlah 52 kasus laki-laki (75,4%) dan 17 kasus perempuan (24,6%). Perbandingan jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada penelitian ini didapatkan sejumlah 3:1. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Puri dkk. di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie Samarinda tahun 2017-2020 dan *Global Cancer Observatory* (GCO) dimana perbandingan laki-laki dibanding perempuan pada penderita karsinoma hepatoseluler ditemukan antara 2-4:1 di Asia pasifik.^{19,25-27}

Hormon seks diperkirakan berperan, dimana hormon androgen pada laki-laki memiliki efek stimulasi yaitu reseptor androgen berikatan *enhancer of zeste homolog 2* (EZH2) memicu hepatokarsinogenesis dan hambatan gen p-53 sebagai gen supresor tumor. Hormon estrogen pada wanita memiliki efek proteksi, dimana ekspresi reseptor estrogen β (ER β) berefek anti-onkogenik sehingga menurunkan progresi karsinoma hepatoseluler dan menurunkan *inflammation-induced carcinogenesis*.^{19,25-27}

Gambaran Pasien Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Manifestasi Klinis

Tabel 4 Gambaran Karsinoma Hepatoseluler berdasarkan manifestasi klinis

No	Manifestasi Klinis	n	(%)
1	Asimtomatik	3	4,3
2	Nyeri Abdomen	20	29,0
3	Massa abdomen	13	18,8
4	Penurunan Berat Badan	2	2,9
5	Letargia	20	29,0
6	Diare	2	2,9
7	Ikterus	9	13,0
	Jumlah	69	100,00

Hasil penelitian yang dilampirkan berupa tanda dan gejala sebagai keluhan utama pasien. Berdasarkan tabel 4 didapatkan manifestasi klinis terbanyak yaitu nyeri abdomen dan letargia sebanyak 20 kasus (29%). Manifestasi klinis terbanyak ke-2 adalah teraba massa pada abdomen sebanyak 13 kasus (18,8%). Paling sedikit yaitu penurunan berat badan dan diare sebanyak 2 orang (2,9%).

Hasil penelitian ini sejalan dengan Charach L dkk. di Universitas Tel Aviv Israel tahun 2017, dimana pada 90-95% pasien karsinoma hepatoseluler mengalami trias (nyeri abdomen kuadran kanan atas, penurunan berat badan, dan teraba massa pada abdomen) dan Aljumah AA dkk. di Rumah Sakit King Abdulaziz Saudi Arabia tahun 2011 dimana gejala tersering adalah nyeri abdomen (28%) kasus. Penurunan berat badan sebagai keluhan utama sedikit pada penelitian ini karena tidak disadari oleh pasien.^{13,15,28}

Berdasarkan data rekam medis, keluhan nyeri abdomen paling singkat dirasakan 2 minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS) dan terlama dirasakan 6

bulan SMRS. Gejala awal karsinoma hepatoseluler seringkali diabaikan oleh pasien sehingga pasien datang dengan keluhan letargia dan penurunan kesadaran dapat disertai riwayat perdarahan saluran cerna bagian atas, metastasis ke organ lainnya, dan ensefalopati hepatic. Ikterus disebabkan perbesaran tumor menyebabkan kompresi lumen duktus biliaris menyebabkan peningkatan bilirubin terkonjugasi lebih tinggi daripada bilirubin tidak terkonjugasi. Ketidaktahuan pasien terkait manifestasi klinis awal, infeksi hepatitis yang sering kali diabaikan sehingga tidak diberikan tatalaksana yang cukup, dan skrining pada populasi berisiko yang seringkali diabaikan menjadi salah satu penyebab banyaknya pasien karsinoma hepatoseluler datang ketika berusia lanjut atau terdiagnosa pada stadium lanjut sehingga prognosis menjadi semakin buruk.^{10,13,19,20}

Gambaran Pasien Karsinoma Hepatoseluler Berdasarkan Stadium BCLC

Tabel 5 Gambaran Karsinoma Hepatoseluler berdasarkan Stadium BCLC

No	BCLC	F	(%)
1	Stadium 0	3	4,3
2	Stadium A	13	18,8
3	Stadium B	22	31,9
4	Stadium C	5	7,2
5	Stadium D	26	37,7
	Jumlah	69	100,00

Berdasarkan tabel 5 dapat disimpulkan, stadium paling banyak ditemukan adalah stadium D (terminal stage) sebanyak 26 kasus (37,7%) diikuti stadium B (intermediate stage) sebanyak 22 kasus (31,9%). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Nadhim dkk. di Rumah Sakit Kariadi Semarang tahun 2013-2015 dan Puri dkk. di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie Samarinda tahun 2017-2020 dimana stadium paling banyak yaitu stadium B dan peringkat ke-2 terbanyak yaitu stadium D.^{13,17,29,30}

Pada penelitian ini, stadium terbanyak adalah stadium D yaitu stadium akhir dimana hanya dapat diberikan terapi palitatif atau simtomatik dengan tingkat harapan hidup kurang dari 3 bulan. Dapat disebabkan oleh kurangnya pengawasan (pemeriksaan awal atau skrining rutin) pada risiko tinggi dan ketidakmawasan terhadap gejala awal menyebabkan pasien terdiagnosa ketika terjadi perburukan manifestasi klinis dan keadaan pasien sudah dalam stadium lebih lanjut.^{19,30,31}

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian pada pasien karsinoma hepatoseluler di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2018-2020, dapat disimpulkan jumlah kasus karsinoma hepatoseluler adalah 156 kasus dan kriteria inklusi penelitian ini sebanyak 69 kasus. Faktor risiko terbanyak adalah sirosis hati sebanyak 27 pasien (39,1%). Paling banyak ditemukan pada usia tua dengan puncak pada kelompok 56-65 tahun sejumlah 21 kasus (30,4%). Laki-laki lebih banyak dengan jumlah 52 pasien (75,4%) dibandingkan perempuan dengan 17 pasien (24,6%). Perbandingan laki-laki dengan perempuan 3:1. Manifestasi klinis tersering yaitu nyeri abdomen dan letargia, masing-masing sejumlah 20 pasien (29%). Stadium BCLC terbanyak yang pada penelitian ini yaitu stadium D pada 26 pasien (37,7%).

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang ditulis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis hendak mengucapkan terima kasih kepada pihak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dan Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Markman M. Carcinoma [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.cancercenter.com/carcinoma>.
2. Mescher AL. Junqueira Basic Histology. 14th ed. The McGraw-Hill Companies, editor. Vol. 1. Bloomington: The McGraw-Hill Companies; 2016. p. 384–392
3. Watson J. Primary and secondary liver tumours. *Sage journals*. 2016;9(8).
4. Balogh J. Hepatocellular carcinoma. *Journal Hepatocell Carcinoma*. 2016;3:41–12.
5. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
6. Sia D. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patients prognosis. *American Gastroenterology Association* . 2017; 152(4):745–61.
7. Risge J. Liver Cancer [Internet]. 2020 [cited 2021 May 6]. Available from: <http://www.healthline.com/health/liver-cancer>.2020.
8. Giannitrapani L. The changing epidemiology of hepatocellular carcinoma: experience of a single center. *Hindawi*. 2020;2020:1–9.
9. Jasirwan COM. Risk factors of mortality in the patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study in Indonesia. *Jasirwan COM, Hasan I, Sulaiman AS, et al*. 2019;14(15):1–11.
10. Guo H. Hepatocellular carcinoma in elderly: Clinical characteristics, treatments and outcomes compared with younger adults. *Public Library of Science One Journal One*. 2017;12(9):1–13.
11. Subramaniam S. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. *Chinese Clinical Oncology*. 2013;2(4):1–12.
12. Suresh D. Etiology of hepatocellular carcinoma: Special focus on fatty liver disease. *Front Oncol*. 2020;10.
13. Nadhim M. Distribusi geografis dan tingkat keparahan pasien karsinoma hepatoseluler etiologi virus hepatitis B di RS. Dr. Kariadi. *Jurnal kedokteran diponegoro*. 2016;5(4):1291–10.
14. Puoti C. New insights on hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects. *Hepatoma Res* . 2018;5(4):1291–10.

15. Charach L. Hepatocellular carcinoma. part2: clinical presentation and diagnosis. *European medical journal* . 2017;81(7):81–7.
16. Péus D. Appraisal of the karnofsky performance status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013;13(72):1–7.
17. Purba S. Profile and risk factor of hepatocellular carcinoma patients. *Science and Technology Publication*. 2020;4:425–3.
18. Kumar V. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Singapore: Elsevier; 2013. p. 594–632
19. Puri D. Insidensi dan karakteristik karsinoma hepatoseluler di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 2021;3(2):158–7.
20. Mak LY. Global epidemiology, prevention, and management of hepatocellular carcinoma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;38:262–7.
21. Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi dan Analisis Hepatitis [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://dinkes.jatimprov.go.id/userfile/dokumen/infodatin-hepatitis.pdf>
22. Zhou F. Cholesterol metabolism: a double-edged sword in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:1–10.
23. Kresnowidjojo S. *Pengantar Genetika Medik*. 1st ed. Jakarta: EGC; 2012. 168–173 p.
24. Yantie NP. Karsinoma hepatoseluler pada anak usia 11 tahun: laporan kasus. *Sari Pediatri*. 2011;13(3):179–6.
25. Korah M. Relation between sex hormones and hepatocellular carcinoma. *Andrologia*. 2015;48(9):1–8.
26. Wei Q. Estrogen suppresses hepatocellular carcinoma cells through ER β -mediated upregulation of the NLRP3 inflammasome. *Laboratory Investigation*. Laboratory Investigation. 2015;95:804–12.
27. Song H. Androgen receptor drives hepatocellular carcinogenesis by activating enhancer of zeste homolog 2-mediated Wnt/ β -catenin signaling. *EBio Medicine*. 2018;35:155–11.
28. Aljumah AA. Clinical presentation, risk factors, and treatment modalities of hepatocellular carcinoma: A single tertiary care center experience. *Hindawi*. 2016;2016:1–9.
29. Karademir S. Staging of hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Research*. 2018;58:1–4.

30. Forner Alejandro. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. Elsevier. 2016;146(11):511–22.

31. Naar L HI. Liver resection for hepatocellular carcinoma and the barcelona clinic liver cancer criteria: is it time to push the limits? Ann Surg Oncol. 2020;27:2122–2.