Ranah Research
Journal of Multidisciplinary Research and Development
E-ISSN: 2655-0865
082170743613 ranahresearch@gmail.com https://jurnal.ranahresearch.com
DINASTI RESEARCH

DOI: https://doi.org/10.38035/rrj.v7i4
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Protein Induced by Vitamin K Antagonist-II (PIVKA-II) Sebagai Tumor Marker Pada Karsinoma Sel Hati

Vahry Yudanda[1], Arnelis[2]
[1]Universitas Andalas, Padang, Indonesia, vyudanda@gmail.com
[2]Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Corresponding Author: vyudanda@gmail.com

Abstract: *Liver cell carcinoma (KSH) is a primary malignant liver tumor originating from hepatocyte cells that grow abnormally and is the most common primary liver cancer. Even though there are quite a lot of surveillance methods and diagnostic guidelines for KSH, only 40% of KSH cases are diagnosed at an early stage. Detecting KSH at an early stage is an effective way to increase the long-term survival rate of KSH patients. One way to detect KSH early is by examining tumor markers in at-risk populations. Protein induced by vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) is a tumor marker that can be used to replace the role of Alpha-fetoprotein (AFP) not only for surveillance, but also in the diagnosis and prognosis of KSH and from several studies, PIVKA-II is superior with higher sensitivity and specificity than AFP which is a conventional KSH tumor marker.*

Keyword: *Hepatic Cell Carcinoma, PIVKA-II, AFP.*

Abstrak: Karsinoma sel hati (KSH) merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari sel hepatosit yang tumbuh secara abnormal dan merupakan kanker primer hati yang paling banyak ditemukan. Meskipun metode survailans dan panduan diagnostik KSH sudah cukup banyak, namun hanya 40% kasus KSH yang terdiagnosis pada stadium dini. Mendeteksi KSH pada tahap awal merupakan cara yang efektif untuk meningkatkan angka kelangsungan hidup jangka panjang pasien KSH. Salah satu cara deteksi dini KSH adalah dengan pemeriksaan penanda tumor pada populasi berisiko. *Protein induced by vitamin k antagonist-II* (PIVKA-II) merupakan penanda tumor yang dapat digunakan menggantikan peran *Alfa-fetoprotein* (AFP) tidak hanya sebagai surveilans, namun juga dalam diagnosis serta prognosis pada KSH dan dari beberapa studi, PIVKA-II lebih superior dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibanding AFP yang merupakan penanda tumor KSH yang konvensional.

Kata Kunci: *Karsinoma Sel Hati, PIVKA-II, AFP.*

PENDAHULUAN

Karsinoma sel hati (KSH) merupakan tumor ganas hati primer yang berasal dari sel hepatosit yang tumbuh secara abnormal. Hepatosit ini merupakan sel metabolik aktif yang. berperan dalam fungsi sel dan cenderung rentan terhadap besarnya gangguan yang dapat menyebabkan terjadinya proliferasi yang abnormal. Berdasarkan *Global Cancer Statistics*

(GLOBOCAN) 2022, KSH saat ini menempati urutan ketiga sebagai penyebab kematian tersering akibat kanker di seluruh dunia dengan 830.000 kematian dan merupakan kanker keenam dengan jumlah kasus baru terbanyak di dunia yaitu sebanyak 906.000 kasus.[1,2]

Menurut *North American Association of Central Cancer* memperkirakan sebanyak 41.210 kasus baru KSH di Amerika Serikat dan insiden ini meningkat tiga kali lipat dalam 4 dekade terakhir. Di wilayah Asia, Cina merupakan penyumbang terbanyak KSH dengan 410.038 kasus dan angka kematian sebanyak 391.152 kasus. Sedangkan Indonesia merupakan negara terbanyak kelima di Asia dengan angka kasus 21.392 dan angka kematian 20.920 pada tahun 2020.[3,4]

Karsinoma sel hati (KSH) di Indonesia menempati urutan keempat sebagai kanker tersering pada laki-laki setelah kanker paru, kolorektal, dan prostat, dengan *age-standardised rate* (ASR) sebesar 13.4%. Sedangkan pada perempuan, KSH berada di peringkat delapan dengan ASR 12.4%. KSH merupakan kanker dengan prognosis yang sangat buruk dengan rasio mortalitas dan insidensi secara keseluruhan mencapai 95%. Prevalensi kejadian lebih banyak pada pria dan sering didapatkan pada pasien yang menderita hepatitis B atau C, penyakit hati kronis dan sirosis hati.[5]

Karsinoma Sel Hati (KSH) adalah penyakit kompleks dengan berbagai kemungkinan etiologi dan berhubungan dengan berbagai faktor risiko. Sekitar 70– 90% pasien KSH memiliki faktor risiko berupa penyakit hati kronik dan sirosis hati, dengan faktor risiko terbanyak adalah virus hepatitis B, virus hepatitis C, penyakit hati alkoholik, dan *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH).[5]

Berdasarkan data dari Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta kesintasan satu tahun pasien KSH yang mendapat pengobatan di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta pada periode 2013-2014 masih amat rendah, yaitu 29,4% dengan median kesintasan sebesar 138 hari. Gejala yang ditimbulkan dari penyakit hati yang mendasari seperti hepatitis dan sirosis sering menutupi diagnosis karsinoma sel hati sehingga menyebabkan sulitnya mengenali gejala penyakit ini pada tahap awal sehingga kebanyakan kasus KSH ditemukan sudah pada stadium lanjut yang pada akhirnya berpengaruh terhadap rendahnya angka kesintasan pasien KSH termasuk di Indonesia.[1]

Mesikipun metode surveilans dan panduan diagnostik KSH sudah cukup banyak, namun hanya 40% kasus KSH yang terdiagnosis pada stadium dini. Terdapat beberapa faktor terkait tertundanya diagnosis KSH terutama pada pasien- pasien berisiko tinggi. Menurut Choi DT (2021), diantara 655 pasien dengan sirosis hati, keterlambatan diagnosis berhubungan dengan kurangnya pengetahuan dan kepatuhan klinisi terhadap panduan terbaru KSH (OR 4.82; 95% CI, 3.12-7.45), dan kurangnya evaluasi secara radiologis, melainkan hanya mengandalkan AFP (2.63, 95% CI, 1.09-6.24).[6,7]

Mendeteksi KSH pada tahap awal merupakan cara yang efektif untuk meningkatkan angka kelangsungan hidup jangka panjang pasien KSH dan meningkatkan angka kesintasan KSH. Terkait hal itu, penting untuk memahami bagaimana pentingnya deteksi dini terhadap suatu penyakit. Deteksi dini bisa dilakukan dengan metode surveilans, yaitu melakukan suatu uji diagnostik secara periodik pada individu yang memiliki risiko untuk menderita suatu penyakit. Dengan kata lain, surveilans adalah skrining yang dilakukan secara berulang-ulang pada individu berisiko. Dengan melakukan surveilans, diharapkan suatu penyakit dapat terdeteksi pada stadium awal sehingga masih ada kemungkinan bagi individu tersebut untuk mendapat terapi kuratif yang dapat memperpanjang harapan hidup.[1,4]

Menurut *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD 2023), surveilans KSH harus dilakukan pada individu yang berisiko, termasuk kelompok dengan infeksi Hepatitis B kronis atau mereka yang menderita sirosis hati dengan berbagai etiologinya. Di antara populasi yang lebih luas ini, surveilans harus ditargetkan pada mereka yang berpotensi memenuhi syarat untuk mendapatkan pengobatan kuratif yang dapat meningkatkan

kelangsungan hidup. Dua faktor terpenting untuk dipertimbangkan adalah tingkat keparahannya penyakit hati yang mendasari dan adanya kondisi komorbiditas.[5]

Metode pemeriksaan yang paling sering digunakan dalam surveilans adalah pemeriksaan USG abdomen dan pemeriksaan tumor marker dalam darah. Menurut Tzarzeva *et al,* manfaat dari menambahkan Alfa-fetoprotein (AFP) sebagai salah satu tumor marker pada KSH telah lama diperdebatkan. Sebuah meta-analisis dari data yang tersedia menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas ultrasonografi (USG) saja untuk deteksi KSH tahap awal hanya 53% dan 91%, sedangkan USG ditambah AFP mencapai sensitivitas sebesar 63% untuk mendeteksi KSH tahap awal.[6]

Namun, terdapat dua hal yang menyebabkan AFP tidak dapat menjadi alat surveilans yang optimal. Yang pertama adalah kadar AFP yang berfluktuasi pada pasien dengan sirosis hati dapat merefleksikan kekambuhan (*flare*) dari infeksi hepatitis B atau hepatitis C, eksaserbasi penyakit hati yang sebelumnya sudah diderita oleh pasien, atau adanya pertumbuhan KSH. Kedua, hanya sebagian kecil tumor (10–20%) yang pada stadium awal menunjukkan kadar AFP yang abnormal dan hal ini berhubungan dengan subkelas molekular KSH yang bersifat agresif. Selain itu, menurut Saffroy et al (2007), kadar AFP sangat bergantung kepada ukuran tumor, sensitivitas AFP menurun dari 52% untuk ukuran tumor >3cm menjadi 25% pada ukuran tumor < 3cm. [1,8]

Beberapa biomarker yang menjanjikan sedang dievaluasi untuk surveilans KSH, meskipun sebagian besar masih dalam tahap evaluasi awal dan masih memerlukan validasi lebih lanjut dalam studi kohort biomarker Fase III dan Fase

IV. Dua biomarker yang telah dipelajari dengan baik salah satuunya adalah subfraksi pengikat lektin Lens culinaris dari AFP, yaitu AFP-L3, yang mengukur subfraksi AFP dan *protein induced by vitamin K absence/antagonist-II* (PIVKA- II), suatu varian protrombin yang juga diproduksi secara spesifik pada jumlah yang besar pada keadaan KSH.[9]

Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) atau dikenal juga dengan sebutan *Des-γ-Carboxy-Prothrombin* (DCP) adalah petanda spesifik untuk KSH yang pertama kali dipublikasi pada tahun 1984. Peningkatan kadar PIVKA-II diketahui berhubungan dengan KSH dan banyak studi menunjukkan bahwa PIVKA-II dapat digunakan sebagai salah satu penanda tumor KSH yang lebih superior dari AFP.

Dalam tinjauan kepustakaan ini, akan ditelaah lebih lanjut terkait peran dan posisi PIVKA-II sebagai salah satu penanda tumor pada KSH, terutama sebagai pengganti penanda tumor sebelumnya yaitu AFP dalam hal deteksi dini, diagnostik dan juga prognostik KSH.

METODE

Metode penelitian berisi jenis penelitian, sampel dan populasi atau subjek penelitian, waktu dan tempat penelitian, instrumen, prosedur dan teknik penelitian, serta hal-hal lain yang berkaitan dengan cara penelitian. Bagian ini dapat dibagi menjadi beberapa sub bab, tetapi tidak perlu mencantumkan penomorannya.

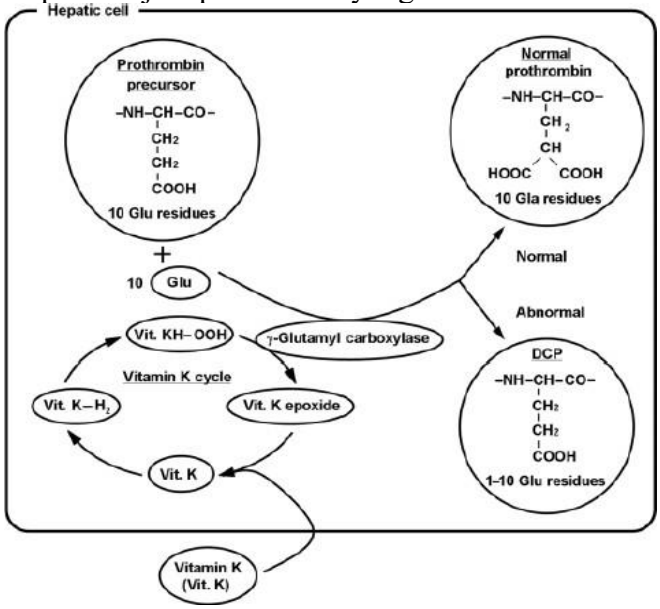
HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur dan Sintesis PIVKA-II

Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) atau dikenal juga dengan sebutan *Des-γ-Carboxy-Prothrombin* (DCP) adalah petanda spesifik untuk KSH yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1984. Tumor marker ini sudah mendapatkan persetujuan penggunaanya di Jepang, Korea termasuk Indonesia. Peningkatan kadar PIVKA-II diketahui berhubungan dengan KSH dan banyak studi menunjukkan bahwa PIVKA-II dapat digunakan sebagai salah satu metode surveilans, diagnostik hingga prognostik pada KSH

Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) atau DCP adalah suatu prothrombin abnormal. Sebelumnya kita tahu bahwa prothrombin merupakan suatu

faktor koagulasi yang disintesis jaringan hati dan berkaitan erat dengan vitamin K sehingga prekursor protrombin dapat menjadi protrombin yang normal.



Gambar 1. Mekanisme produksi dan struktur PIVKA-II

Perbedaan antara protrombin normal dan PIVKA-II / DCP terlihat dari komposisi residu asam aminonya. Protrombin normal memiliki struktur domain fungsional dan 10 residu *γ-carboxylated glutamic acid* (Gla). Residu Gla ini awalnya berasal dari residu *glutamic acid* (Glu) pada prekursor prothrombin, residu ini nantinya akan disintesis oleh reaksi enzimatik *γ-glutamyl carboxylase* yang bergantung pada *vitamin K* sebagai modifikasi pasca translasi. Pada hepatosit, Glu harus diubah dlu menjadi residu Gla sebelum protrombin melakukan aktivitas koagulasi. Konversi ini adalah proses modifikasi pasca translasi protrombin di lumen retikulum endoplasma. Ketika rangkaian konversi ini mengalami suatu insufisiensi, seperti pada kekurangan vitamin K pada KSH, maka sel hepatosit tidak dapat mengkarboksilasi residu Glu ini secara lengkap menjadi Gla, sehingga beberapa residu Glu tertinggal di domain terminal-N dan akan diekspresikan dan disekresi secara ekstraseluler.[30]

PIVKA-II dan Karsinoma Sel Hati

Protein induced vitamin-k absence or antagonist II (PIVKA-II) merupakan prekursor protrombin yang diproduksi pada KSH akibat kurangnya vitamin K atau γ-glutamil karboksilase pada sel KSH, sehingga 10 residu asam glutamat (Glu) pada prekursor protrombin tidak sepenuhnya mengalami karboksilat menjadi residu asam glutamat (Gla), sehingga beberapa residu Glu tetap berada di domain terminal-N. Prekursor protrombin dengan residu Glu ini disebut PIVKA-II /DCP. PIVKA-II menunjukkan aktivitas koagulasi yang tidak memadai.

Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) tidak hanya digunakan pada deteksi dini, namun juga untuk memonitor prognosis KSH suatu individu, respons pengobatan, dan kekambuhan karena kemungkinan hubungannya dengan ukuran tumor, perkembangan dan kekambuhan KSH. Kadar serum PIVKA-II juga dipengaruhi oleh beberapa faktor non-kanker, seperti defisiensi vitamin K, gagal hati akut dan penggunaan warfarin atau antibiotik yang berdasarkan beberapa laporan menyebabkan peningkatan serum ini pada pasien non-KSH.[33]

PIVKA-II Sebagai Metode Surveilans dan Diagnostik pada Karsinoma Sel Hati

Kemampuan PIVKA-II dalam mendiagnosis KSH pada berbagai stadium telah dinilai pada beberapa telaah sistematis. Telaah sistematis oleh Li C *et al (2014)*, yang melibatkan 49 studi dan 14.118 subyek, menunjukkan bahwa kemampuan PIVKA-II untuk mendeteksi KSH stadium awal lebih baik dibandingkan dengan AFP maupun kombinasi AFP dan PIVKA-II. Berdasarkan penelitian ini, PIVKA-II memiliki sensitivitas 63% dan spesifisitas 91% dalam mendeteksi KSH, sedangkan AFP memiliki sensitivitas 59% dan spesifisitas 86%. Hal ini penting dalam menentukan apakah PIVKA-II perlu dilakukan dalam proses surveilans karena tujuan surveilans adalah mendeteksi KSH stadium awal. Pemeriksaan PIVKA-II telah digunakan secara luas dalam proses surveilans dan diagnosis KSH di Jepang. Saat ini Jepang adalah negara dengan persentase KSH stadium awal yang paling banyak di dunia berkat keberhasilan pemerintahnya dalam menjalankan program surveilans KSH.[28]

Pada penelitian kohort oleh Suttichaimongkol, *et al* (2023) di Thailand pada 260 pasien risiko tinggi KSH, PIVKA-II memililki sensitivitas 80,8% dengan spesifisitas 75,6%, angka ini lebih tinggi dibanding AFP dengan sensitifitas 75,8% dan spesifisitas 65,9%. Yang dimaksud pasien dengan risiko tinggi KSH pada penelitian ini adalah pasien sirosis hepatis atau pasien dengan nodul hepar berukuran 1 cm atau lebih.[34]

PIVKA-II sebagai Prognostik pada Karsinoma Sel Hati

Serum PIVKA-II dapat digunakan untuk menilai kemanjuran pengobatan KSH, walaupun korelasi antara tingkat ekspresi PIVKA-II dan serum AFP terhadap prognosis pada pasien KSH masih jarang dipelajari. AFP telah diterima secara luas sebagai penanda diagnostik tradisional, tetapi penelitian menemukan bahwa PIVKA-II, tidak hanya bermanfaat dalam diagnostik, namun juga mempunya nilai dalam prognosis terutama pada pasien KSH yang diterapi dengan reseksi atau pembedahan.[37]

Pada penelitian Tian S (2023), 64 pasien KSH yang menjalani terapi pembedahan dilakukan penghitungan *progression-free survival* (PFS) dengan melakukan pemeriksaan AFP dan PIVKA-II setelah 1 bulan tindakan. AFP ≤ 8 ng/ml dan PIVKA-II ≤ 40 mAU/ml ditetapkan sebagai kelompok negatif, dan AFP >8 ng/ml dan PIVKA-II > 40 mAU/ml ditetapkan sebagai kelompok positif. Hasilnya, pasien dengan PIVKA-II yang tetap positif pada 1 bulan setelah operasi memiliki PFS yang lebih pendek daripada mereka dengan PIVKA-II negatif setelah operasi. PFS kelompok negatif dengan rata-rata 448 hari (95% CI: 165,1–730,8), sedangkan kelompok positif, dengan rata-rata 163 hari (95% CI: 0,0–418,6 dengan p = 0,011). Artinya, pasien yang tetap positif setelah operasi memiliki prognosis yang buruk, sedangkan AFP tidak memiliki nilai prognostik pada pasien (p > 0,05).

KESIMPULAN

PIVKA-II adalah protrombin abnormal yang disintesis sel hepatosit ke sirkulasi akibat kegagalan konversi prekursor protrombin menjadi protrombin yang dihubungkan dengan adanya defisiensi vitamin K yang terjadi pada KSH. PIVKA-II merupakan penanda tumor yang dapat digunakan sebagai salah satu metode surveilans, diagnostik hingga prognostik pada KSH. PIVKA-II memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan penanda tumor KSH lainnya seperti AFP dan AFP-L3

REFERENSI

Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa. 2022.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2022; 71:209–49

Foglia, Beatrice et al. “Hepatocellular Carcinoma: Latest Research in Pathogenesis, Detection and Treatment.” International journal of molecular sciences. 2023: 24 (15): 122-24.

Kim DY. Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. Journal of Liver Cancer 2024; 24 (1): 62-70.

Budihusodo U. Karsinoma hati dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3 Edisi Keenam. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2014; 3040–6

Patel, Nishant et al. “Diagnostic delays are common among patients with hepatocellular carcinoma.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2015: 13 (5): 543-9.

Choi, Debra T et al. “Factors Associated With Delay of Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis.” *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*.2021: 19 (8) : 1679-87.

Saffroy R, Pham P, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B. New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. Clin Chem Lab Med. 2007; 45:1169–1179.

Liu, Siyu et al. “Diagnostic Performance of AFP, AFP-L3, or PIVKA-II for Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Analysis.” *Journal of clinical medicine*. 2022: 11(7) ; 5075.

Yang, Ju Dong et al. “Impact of country of birth on age at the time of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States.” *Cancer*. 2017: 123 (1) : 81- 89

Jasirwan COM, Hasan I, Sulaiman AS, Lesmana CR, Kurniawan J, Kalista KF et al. Risk factors of mortality in the patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter study in Indonesia. Current Problems in Cancer. 2019; 14(15): 1– 11

Imalatul M. Analisis survival pasien karsinoma sel hati di RSUP Dr.M. Djamil Kota Padang Tahun 2018-2023. Universitas Andalas. 2014.

Suresh D, Srinivas AN and Kumar DP (2020) Etiology of Hepatocellular Carcinoma: Special Focus on Fatty Liver Disease. Front. Oncol.10:601710.

Kim DY. Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and Worldwide. J Liver Cancer 2024;24(1):62-70.

Nurdjanah S. Sirosis hati dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Edisi Keenam. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2014

Osna, Natalia A et al. “Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management.” *Alcohol research: current reviews* vol. 38,2 (2017): 147-161.

Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weight connection. Hepatology. 2010; 51(5): 1820– 32

Kaur K, Allahbadia G, Singh M. The Association of Non-Viral Liver Diseases from NAFLD to NASH to HCC with the Pandemic of Obesity, Type 2 Diabetes, or Diabesity & Metabolic Syndrome Etiopathogenetic Correlation along with Utilization for Diagnostic & Therapeutic Purposes-A Systematic Review. Journal of Endocrinology Research, *3*(2), 10–33.

Janevska D, Chaloska-Ivanova V, Janevski V. Hepatocellular Carcinoma: risk factors, diagnosis and treatment. Macedonian Journal of Medical Sciences. 2015; 3 (4): 7326

Farazi, P., DePinho, R. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer.* 2006: 5 (6): 674–87.

Rasyid A. Pentingnya peranan radiologi dalam deteksi dini dan pengobatan kanker hati primer. USU press. 2006.

Budihusodo U. Karsinoma Sel Hati. Dalam: Siti Setiadi, Idrus Alwi dan Ari Fahrial Syam. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed IV-Jilid III. Interna Publishing. 2014: 3040-46.

Hanif, Hira et al. “Update on the applications and limitations of alpha- fetoprotein for hepatocellular carcinoma.” *World journal of gastroenterology* vol. 28,2 (2022): 216-29.

Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, Tateishi R, Han KH, Chawla YK, Shiina S, Jafri W, Payawal DA, Ohki T, Ogasawara S, Chen PJ, Lesmana CRA, Lesmana LA, Gani RA, Obi S, Dokmeci AK, Sarin SK. Asia- Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017; 11: 317-70

Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Zarrinpar A, Kaldas FM, Cheng EY, Yersiz H, Farmer DG, Hiatt JR, Busuttil RW. Evaluation of Patients with Hepatocellular Carcinomas That Do Not Produce α-Fetoprotein. JAMA Surg 2017; 152: 55-64

Carr BI, Akkiz H, Üsküdar O, Yalçın K, Guerra V et al. HCC with low- and normal-serum alpha-fetoprotein levels. Clin Pract (Lond). 2018; 15: 453-64

Manuc D, Preda CM, Sandra I, Baicus C, Cerban R et al. Signification of Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Cases of Compensated Cirrhosis and Hepatitis C Virus without Hepatocellular Carcinoma. J Med Life 2020; 13: 68-74

Li C, Zhang Z, Zhang P, Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus α-fetoprotein for hepatocellular carcinoma: A systematic review. Hepatol Res. 2014; 44(10): E11-25

Zhang YS, Chu JH, Cui SX, Song ZY, Qu XJ. Des-γ-carboxyprothrombin (DCP) as a potential autologous growth factor for the development of hepatocellular carcinoma. Cellular Physiology and Biochemistry, 2014; 34(3): 903-15.

Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa, Sugawara Y et al. Clinical and Molecular Insight into the hepatocellular carcinoma tumor marker des-y- carboxyprothrombin. Liver International. 2010: 31 (1); 22-35.