

ROLUL CONSUMULUI DE ALCOOL, TUTUN ȘI AL INFECȚIILOR VIRALE B ȘI C ÎN ETIOLOGIA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR

Role of alcohol consumption, cigarette smoking and hepatitis in hepatocellular carcinoma

Drd. Elena Mocanu¹, Prof. Dr. Mariana Așchie², Conf. Dr. Valentin Broasca²,
Șef Lucr. Dr. Gabriel Becheanu³, Asist. Dr. Beatrice Severin², Drd. Sergiu Chirilă¹,
Prep. Drd. Liviu Merdinian², Drd. Valentin Moldovan⁴

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență, Constanța

²Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius”, Constanța

³Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

⁴Spitalul Universitar de Urgență, București

REZUMAT

Carcinomul hepatocelular (CHC) este una din principalele cauze de deces prin cancer în întreaga lume, iar incidența sa este de așteptat să crească în continuare în următorii ani. În acest studiu am urmărit măsurarea gradului de asociere epidemiologică prin determinarea frecvenței factorilor de risc în lotul test și lotul martor, precum și prin determinarea forței asociației epidemiologice dintre factorii de risc studiați și prezența CHC. Hepatitele cu virus B și C (HVB, HVC), precum și consumul de alcool și tutun sunt factori de risc importanți implicați în patogenia carcinomului hepatocelular. Riscul de a dezvolta carcinom hepatocelular crește proporțional cu cantitatea de alcool și tutun consumate zilnic. Prevenția transmiterii virusurilor hepatitice este strategia cea mai importantă pentru a reduce riscul de a dezvolta CHC, dar și educația pentru sănătate în ceea ce privește anumiți factori de risc precum fumatul sau consumul de alcool.

Cuvinte cheie: carcinom hepatocelular, factor de risc, alcool, tutun, HVB, HVC

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a leading cause of death from cancer all over the world, and its incidence is expected to rise further in coming years. In this study we aimed to measure the degree of epidemiological association by determining the frequency of risk factors in the test group and control group, and by determining the strength of the epidemiological association between risk factors studied and presence of HCC. Hepatitis B and C virus (HBV, HCV), alcohol and tobacco are major risk factors involved in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. The risk of developing hepatocellular carcinoma increases with the amount of alcohol and tobacco consumed daily. The prevention of transmission of viral hepatitis is the most important strategy to reduce the risk of developing HCC, but also the health education regarding risk factors such as smoking or alcohol consumption.

Key words: hepatocellular carcinoma, risk factors, alcohol, tobacco, HBV, HCV

INTRODUCERE

Carcinomul hepatocelular (CHC) ocupă locul 5 în rândul celor mai frecvente tumori maligne (1),

dezvoltându-se cel mai adesea pe un ficat cirotic. Incidența sa este în creștere la nivel mondial, între 3 și 9% anual (2). În literatura de specialitate se menționează următorii factori de risc implicați în

Adresă de corespondență:

Drd. Elena Mocanu, Facultatea de Medicină, Aleea Universității nr. 1, Constanța
e-mail: elenamocanu80@yahoo.com

etiologia carcinomului hepatocelular: hepatita cronică cu virus B și virus C, ciroza hepatică, consumul de alcool, tutun și aflatoxine, hemocromatoza, ciroza biliară primitivă, deficitul de alfa 1 anti-tripsină, estrogenii. Mai nou sunt implicate și alte patologii precum diabetul zaharat, dislipidemia și sindromul dismetabolic (3).

Virusul B nu are efect direct oncogen în hepatocitul infectat. Apariția CHC la pacienții cu hepatită virală B este un proces multistadial și multifactorial. Riscul apariției CHC crește cu durata bolii și cu severitatea afectării hepatice, fiind dependent de statusul viral (4-6).

Virusul C este factor dominant în CHC atât în țările vestice, cât și în cele estice. Consumul concomitent de alcool, coinfectia cu alte virusuri contribuie la heterogenitatea acestei afecțiuni (7-8).

Prevalența cirozei hepatice, indiferent de etiologia acesteia, variază între 80-90% la pacienții cu CHC. Atât în infecția cronică cu virus B și C, cât și la consumatorii cronici de alcool, prezența cirozei hepatice crește riscul de CHC (9-10).

Consumul cronic de alcool (evaluat subiectiv prin anamneză > 80 g/zi, 10 ani) crește de 5 ori riscul de CHC. La marii băutori, în 32-45% dintre cazuri, alcoolul poate fi cauză unică pentru CHC, având ca stadiu intermediar ciroza alcoolică. Alcoolul este cofactor de risc pentru CHC în hepatitele cronice virale: în hepatita B alcoolul accelerează hepatocarcinogeneza, iar în hepatita C precipită apariția cirozei hepatice (11,12).

Tutunul, prin potențialul carcinogenetic al diferitelor componente care se metabolizează în ficat determină o incidență de 3 ori mai mare pentru CHC la fumătorii cronici comparativ cu nefumătorii (13-16).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru include 40 de pacienți cu carcinom hepatocelular care au fost internați în perioada ianuarie 2005 – decembrie 2009 în Departamentul de Chirurgie Generală și Transplant Hepatic al Institutului Clinic Fundeni și un lot martor ce cuprinde 80 de pacienți care nu au CHC, internați în 3 departamente diferite: dermatologie, oftalmologie și ORL. Loturile sunt similare în ceea ce privește vârsta (± 5 ani) și sexul pacienților. Pacienții din lotul martor au fost internați în aceeași perioadă, nu au alte boli de ficat sau alte neoplasme, iar factorii de risc implicați în patologiiile respective sunt total diferiți.

Au fost înregistrate și analizate caracteristicile demografice, paraclinice și comportamentale ale

pacienților reprezentate de sex, vârstă, reședință, prezența Ag HBs și a Ac anti-HCV, ingestia de alcool și consumul de țigări.

În lotul celor 40 de cazuri cu CHC se regăsesc 32 (80%) de bărbați și 8 (20%) femei, cu un raport M:F de 4:1, majoritatea locuind în mediul urban. În lotul martor 67 de pacienți (83,75%) sunt de sex masculin și 13 (16,25%) sunt de sex feminin, cu un raport M:F de 5:1, majoritatea locuind în mediul urban (Tabelul 1).

Vârsta medie pentru lotul de cazuri a fost de 54,6 ani (deviația standard, 11,7), iar în lotul martor vârsta medie a fost de 57,2 ani (deviația standard, 7,6).

Un nefumător este definit drept un individ care nu a fumat niciodată însumate 100 de țigări, ori un fumător care a renunțat la acest viciu în urmă cu 10 ani sau mai mult.

În ceea ce privește consumul de alcool ne interesează frecvența și cantitatea ingerată pentru fiecare tip de băutură alcoolică (bere, vin sau băuturi spirtoase). O cantitate de 10 g etanol este considerat echivalentul a 30 ml coniac sau 100 ml vin sau 250 ml bere. (Tabelul 2) (17,18).

TABELUL 1. Distribuția cazurilor și a martorilor în funcție de sex și vârstă

Variabila	Cazuri		Control	
	Nr.	%	Nr.	%
Sex				
Masculin	32	80	67	83,75
Feminin	8	20	13	16,25
Vârsta				
< 49 ani	13	32,5	26	32,5
50-69 ani	20	50	38	47,5
>70 ani	7	17,5	16	20

TABELUL 2. Echivalentul în grame de etanol la diverse categorii de băuturi

Tip băutură	Concentrație de alcool	Cantitate de băutură	Cantitate de etanol
Bere cu conținut redus de alcool	Aproximativ 2-3%	330 ml	10 g
Bere uzuală	4-5%	330 ml	14-15 g
Vin roșu/alb de masă	10-14%	750 ml	60-80 g
Băutură spirtoasă	38-48%	30 ml	10 g

Datele obținute le-am introdus într-un tabel de contingență 2 x 2, iar prelucrarea și analiza informațiilor am realizat-o cu ajutorul programului SPSS versiunea 16.0.

Am urmărit măsurarea gradului de asociere epidemiologică prin determinarea frecvenței factorilor de risc în lotul test și lotul martor, precum și prin determinarea forței asociației epidemiologice dintre factorii de risc studiați și prezența CHC.

În ceea ce privește frecvența factorilor de risc, ne așteptăm ca aceasta să fie mai mare la pacienții cu CHC decât la cei din lotul martor.

Pentru măsurarea forței asociației epidemiologice în studiul nostru, am folosit raportul cotelor (Odds Ratio, OR reprezintă raportul dintre cota bolii la expuși și cota bolii la neexpuși) și fracțiunea etiologică a riscului atribuibil (FRA%).

Pentru aprecierea nivelului de semnificație statistică am calculat testul χ^2 Mantel-Haenszel.

REZULTATE

În lotul pacienților diagnosticați cu CHC, 27 sunt infectați cu VHB și 8 sunt infectați cu VHC.

În rândul pacienților infectați cu VHB, 22 sunt fumători și 25 consumă alcool. În ceea ce-i privește pe cei infectați cu VHC, 7 au declarat atât consum de alcool, cât și de țigări.

În momentul diagnosticării cu CHC, o proporție de 25% dintre pacienți știau că au ciroză hepatică în antecedente. În urma investigațiilor efectuate, procentul celor cu CHC asociat cirozei hepatice a crescut la 47,5%.

Pe baza datelor calculate și prezentate în tabelul 3 pentru consumul de alcool, valoarea calculată a OR (de 3,4 pentru un IC 95% cuprins în intervalul 1,18-10,25) indică faptul că riscul de a dezvolta CHC este semnificativ mai mare la persoanele care au declarat un consum constant de etanol față de cele care nu au acest factor de risc comportamental.

Determinarea fracțiunii etiologice a riscului atribuibil ne indică faptul că în studiul nostru 59% dintre cazurile de CHC pot fi atribuite consumului de alcool.

În ceea ce privește riscul reprezentat de consumul de țigări, valoarea calculată a OR (de 6,38 pentru un IC 95% cuprins în intervalul 2,34-18,06) indică faptul că probabilitatea de a dezvolta CHC este de 6 ori mai mare la persoanele care au declarat acest comportament.

Prin interpretarea valorii FRA% putem spune că o proporție de 84% dintre cazurile cu CHC poate fi atribuită fumatului.

Diferența este semnificativă statistic atât pentru consumul de alcool ($p_v = 0,01$), cât și pentru consumul de țigări ($p_v < 0,001$). Așadar, consumul de alcool și tutun sunt factori de risc importanți pentru apariția CHC.

Pentru pacienții care prezintă Ag HBs pozitiv s-a calculat un OR de 10,7 cu un interval de confidență cuprins între 4,05-29. Astfel, despre infecțiile virale hepatice B se poate afirma cu un grad mare de certitudine că reprezintă un factor de risc pentru apariția CHC ($p_v < 0,01$).

Determinarea fracțiunii etiologice a riscului atribuibil ne indică faptul că în studiul nostru 90% dintre cazurile de CHC pot fi atribuite infecției cronice cu virus hepatic B.

Anticorpii Anti HCV au fost depistați pozitiv la 8 pacienți cu carcinom hepatocelular, pentru care s-a calculat un OR de 1,97 (IC 95% 0,62-6,25) și o fracțiune etiologică a riscului atribuibil de 50%. Conform rezultatelor obținute în acest studiu, despre infecțiile virale hepatice C nu putem avea o concluzie clară, deoarece valorile obținute prin aplicarea testelor statistice nu au atins semnificația statistică ($p_v = 0,19$).

χ^2 calculat este mai mare decât χ^2 tabelar pentru un grad de libertate și un nivel de semnificație de 5%, de unde putem trage concluzia că avem o

TABELUL 3. Distribuția subiecților în funcție de consumul de alcool, tutun și prezența markerilor hepatitelor B și C

Factor de risc	Cazuri		Control		OR	IC 95%	P value	FRA%	χ^2 M-H
	Nr.	%	Nr.	%					
Consum de alcool									
Da	34	85	50	62,5					
Nu	6	15	30	37,5	3,4	1,18-10,25	0,01	58,8%	6,38
Consum de țigări									
Da	33	82,5	34	42,5					
Nu	7	17,5	46	57,5	6,38	2,34-18,06	<0,001	84,3%	17,16
Status HBV									
Ab HBs +	27	70	13	16,3					
Ab HBs -	13	30	67	83,7	10,7	4,05-29	<0,001	90,6%	31,26
Status HCV									
Anti HCV +	8	20	9	11,3					
Anti HCV -	32	80	71	88,7	1,97	0,62-6,25	0,19	49,2%	1,67

diferență semnificativă statistic în ceea ce privește hepatita cronică cu virus B, consumul de tutun și alcool. Nu putem spune însă același lucru și despre infecția cronică cu virus C, deoarece χ^2 calculat are valoarea de 1,67, mai mică decât valoarea lui χ^2 tabelar.

Tabelul 4 prezintă valorile OR și ale intervalelor de confidență la diferite categorii de fumători și consumatori de alcool. Raportul cotelor pentru cei care au declarat că fumează mai puțin de un pachet de țigări pe zi este de 5,63 (95% CI 1,65-19,92). Pentru cei care fumează mai mult de un pachet de țigări pe zi OR calculat este de 8,63 (95% CI 2,79-27,72). Sesizăm diferențe semnificative statistic atât în cazul celor care consumă mai puțin de 20 de țigări zilnic ($p_{v=}$ 0,001), cât și în cazul celor care fumează mai mult de 20 de țigări/zi ($p_{v<}$ 0,001).

OR pentru cei care consumă zilnic între 1-79 g etanol în comparație cu cei care nu consumă este de 2,42 (IC 95% 0,76-8,05). În cazul pacienților care au declarat un consum de etanol mai mare de 80 g pe zi comparativ cu cei care nu consumă etanol, am calculat un OR de 5,29 (IC 95% 1,57-18,58).

Calcululele efectuate ne indică faptul că riscul de a face CHC crește proporțional cu doza de alcool ingerată. De asemenea, diferențe semnificative statistice se observă doar în cazul celor care consumă mai mult de 80 g/zi etanol ($p_{v=}$ 0,002).

Deci, din datele prezentate în tabelul 4 reiese faptul că riscul de a dezvolta CHC este de 8 ori mai mare în cazul celor care fumează mai mult de 20 de țigări pe zi și de 5 ori mai mare în cazul celor care consumă mai mult de 80 de grame de etanol pur zilnic în comparație cu abstenenții.

DISCUȚII

O trecere în revistă a literaturii de specialitate relevă o variație marcată la nivel mondial a incidenței și profilurilor factorilor de risc pentru CHC. Datele epidemiologice curente sunt fragmentate și provin din studii efectuate în momente diferite,

folosind diferite metodologii și cu diverse loturi de pacienți. În viitor este necesară o abordare unitară la nivel mondial privind studiul epidemiologic al CHC, folosind metode standardizate de colectare și analiză a datelor și reglementată de către echipe multidisciplinare.

S-a estimat că VHB este responsabil pentru 50%-80% dintre cazurile de CHC la nivel mondial, în timp ce 10%-25% dintre cazuri sunt considerate a fi o urmare a infecției cu VHC (19-21). Rezultatele studiului nostru sunt în consens cu cele din literatura de specialitate, în sensul că infecția cu HCV se regăsește în procent de 20% în rândul cazurilor de CHC, iar infecția cu VHB într-un procent mult mai mare, atingând valoarea de 67,5%.

Într-un studiu (22) realizat de Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” din București se menționează că în 2009 procentul fumătorilor la nivelul întregii țări a fost de 32,4%, acesta scăzând în 2010 la 26,2%, iar valoarea publicată în Eurobarometrul asupra consumului de tutun al Comisiei Europene (23) este de 36%, care clasifică România pe locul 4 în rândul țărilor membre UE.

În studiul nostru procentul fumătorilor este de 82,5%, fiind apropiat de procentul fumătorilor (70,5%) raportat într-o publicație a Uniunii Internaționale Împotriva Cancerului (UICC), iar riscul de a dezvolta CHC este proporțional cu numărul de țigări consumate zilnic (24).

Procentul celor care consumă alcool (85%) în studiul nostru este de 8 ori mai mare decât media națională (10%), raportată într-o statistică oficială a Ministerului Sănătății (25). În România, adulții consumă mai mult de 18,5 litri de alcool pe an, în timp ce media în Uniunea Europeană se situează în jurul valorii de 15 litri (26). Riscul de a dezvolta CHC pare să fie proporțional cu cantitatea de alcool consumată.

Un studiu prospectiv caz-control din Japonia relevă faptul că cei care au consumat mai mult de 600 de litri de alcool în timpul vieții au avut o creștere de cinci ori mai mare a riscului de a dezvolta

TABELUL 4. Relația doză-efect în ceea ce privește consumul de alcool și tutun

Factor de risc	Cazuri		Control		OR	IC 95%	P value	χ^2 M-H
	Nr.	%	Nr.	%				
Consum de țigări								
Nu	7	17,5	46	57,5				
≤ 1 pachet/zi	12	30	14	17,5	5,63	1,65-19,92	0,001	10,23
> 1 pachet/zi	21	52,5	16	20	8,63	2,79-27,72	<0,001	19,07
Consum de alcool								
Nu	6	15	30	37,5				
1-79 g/zi	16	40	33	41,25	2,42	0,76-8,05	0,09	2,73
≥ 80 g/zi	18	45	17	21,25	5,29	1,57-18,58	0,002	9,45

CHC în comparație cu non-băutorii sau cu cei care au consumat < mai puțin de 600 l de alcool (27).

Într-un studiu din 2004 s-a evaluat interacțiunea dintre alcool, tutun și infecțiile virale cu virus B și C și implicarea lor în dezvoltarea CHC (28). Au fost incluse în studiu 295 de cazuri de CHC și 435 de cazuri control din Los Angeles, California. S-a ajuns la concluzia că alcoolul, tutunul și infecțiile virale cu virus B și C sunt factori de risc independenți pentru CHC, observându-se o interacțiune sinergică între consumul de alcool și infecția virală hepatică (OR = 5,5; 95% CI: 3,9-7). Nu s-a putut face însă nici o corelație între acești factori de risc și tabagism.

Un alt studiu efectuat în USA tot în anul 2004 indică faptul că infecția virală hepatică, comportamentele cu risc (alcool, tutun) și factorii demografici nemodificabili (vârsta înaintată, sexul masculin) interacționează între ei și sporesc riscul de apariție al CHC (29).

În cercetarea de față se regăsesc 5 cazuri cu carcinom hepatocelular care nu au ca factori de risc virusurile hepatice B sau C, în schimb acești pacienți au declarat consumul de alcool și tutun. Pentru 14,5% dintre pacienții unui studiu condus de El-Serag și colab. În 2002 nu s-au găsit factorii de risc implicați în patogeniza carcinomului hepatocelular. Acest lucru se poate explica în parte prin mutații sau infecții virale oculte sau expunerea la alți factori de risc cum ar fi aflatoxina. În acest studiu consumul de alcool a fost menționat ca factor de risc în 39,6% dintre cazuri (30).

Un studiu efectuat în Spania de Velazquez și colab. în 2003 demonstrează că HBV este un factor de risc insignifiant pentru dezvoltarea CHC datorită numărului considerabil de mic de pacienți infectați, la fel ca și rata scăzută de cronicizare a infecțiilor HBV acute (10%) în comparație cu rata mare de cronicizare (50-80%) în cazul pacienților cu HCV acut (2).

Unul dintre factorii care influențează prevalența CHC este politica de vaccinare adoptată de fiecare țară în parte. Deși în țara noastră s-a introdus vaccinarea obligatorie anti-VHB, impactul complet al unor astfel de programe privind incidența CHC este puțin probabil să fie simțit pentru încă cel puțin două decenii, deoarece rămâne prevalența mare a infecției cronice cu VHB, iar perioada dintre infecția cu VHB și dezvoltarea CHC este lungă.

Deși sunt dificil de prezis cu exactitate viitoarele schimbări în domeniul epidemiologiei bolilor, unii experți au sugerat că incidența globală a CHC va continua să crească în următorii câțiva ani până când se va ajunge la un platou în 2015-2020 (31). Au fost prezise scăderi ulterioare în ratele CHC și ele rezultă, cel puțin parțial, dintr-un control mai eficient și îmbunătățit al VHB și VHC (32).

CONCLUZII

1. Ordinea ponderii factorilor de risc implicați în etiopatogenia CHC în studiul nostru a fost următoarea: hepatita cronică cu virus B, consumul de țigări, consumul de etanol, hepatita cronică cu virus C.
2. Riscul de a dezvolta carcinom hepatocelular crește proporțional cu cantitatea de alcool și tutun consumate zilnic.
3. Prevenția transmiterii virusurilor hepatitice este strategia cea mai importantă pentru a reduce riscul de a dezvolta CHC, dar și educația pentru sănătate în ceea ce privește eliminarea factorilor de risc reprezentați de consumul de alcool și tutun.
4. Studiile epidemiologice își demonstrează încă o dată importanța în elaborarea strategiilor de prevenire a neoplaziilor, implicit a carcinomului hepatocelular.

BIBLIOGRAFIE

1. El-Zayadi A.R., Badran H.M., Barakat E.M.F., Attia MED et al. – Hepatocellular carcinoma in Egypt: A single centre study over a decade. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (33): 5193-5198
2. Velazquez R.E., Rodriguez M., Navascues C.A. et al. – Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*; 2003; 37: 520-527
3. Hashem B., El Serag. – Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Digestive Disease Week, Session Handout Book*, 2006: 302-303
4. Yang H.I., Sheng-Nan Lu, Yun-Fan Liaw et al. – Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl Med* 2002; 347: 168-74
5. Chien J. Chen, Hwai Yang, Jun Su et al. – Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA level. *JAMA* 2006, vol 295 (1): 65-73.
6. Chan H.L., Hui A.Y., Wong M.L. et al. – Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 1494-8.
7. Kew M. – Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in developing and developed countries. *Viral Hepat Rev* 1998; 4: 259-269.
8. Armstrong G.L. et al. – The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31 (3): 777-782
9. Fattovich G. et al. – Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50
10. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J. – Novel advancements in the management of HCC in 2008. *J. Hepatol.* (48): S20-S37

11. **Seitz et al.** – Alcohol and Cancer. Recent Developments in Alcoholism. The Consequences of Alcoholism. Galaterra ed, Plenum Press, New York, London 2004: 67-96
12. **Poschl G. et al.** – Alcohol and Cancer, Alcohol & Alcoholism 2004; 39 (3): 156-165
13. **Stein C.J., Colditz G.A. et al.** – Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 299-303
14. **Tanaka K. et al.** – Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case control study in Kukuoka, Japan. *Int J Cancer* 1992; 51: 509-514
15. **Ariane Malcat et al.** – Tabac, cannabis et foie, Post 'U FMG-HGE 2007, 121-123
16. **Marrero J.A., Fontana R.J., Fu S., Conjeevaram H.S. et al.** – Alcohol, tobacco, and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2005; 42:218-224
17. **Trifan Anca, Stanciu C.** – Alcoolul și ficatul În Tratat de hepatologie clinică, sub redacția M. Grigorescu, Ed. Med. Națională, București 2004; 487-497
18. **Reuben A.** – Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23:283-291
19. **Block T.M., Mehta A.S., Fimmel C.J. et al.** – Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2003; 22(33): 5093-5107
20. **Anthony P.P.** – Hepatocellular carcinoma: An overview. *Histopathology* 2001; 39(2): 109-118
21. **Nalpas B., Driss F., Pol S. et al.** – Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991; 12:70-4
22. <http://www.insp.gov.ro/cnepss/wp-content/uploads/2011/11/Raport-prevalenta.pdf>
23. <http://ec.europa.eu/health/smoking/docs/1>
24. **Kuper H., Tzonou A.** – Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer,* 2000, 85, 498-502
25. www.ms.ro
26. http://ec.europa.eu/health/alcohol/docs/ebs_331_en.pdf
27. **Munaka M., Kohshi K., Kawamoto T. et al.** – Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003; 129(6): 355-360.
28. **Yuan J.M., Govindaram S., Arawaka K. et al.** – Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the US. *Cancer* 2004; 101:1009-1017
29. **Sarbah S.A., Gramlich T., Younoszai A. et al.** – Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2004; 49:850-853
30. **El - Serag H.B.** – Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin. Gastroenterol.;* 2002; 35: S72-78
31. **Nguyen V.T.T., Law M.G., Dore G.J.** – Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: Epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat.* 2009; 16(7): 453-463
32. **Yuen M.F., Hou J.L., Chutaputti A.** – Hepatocellular carcinoma in the Asia Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(3): 346-353