

# CARCINOMA HEPATOCELULAR – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## HEPATOCELLULAR CARCINOMA – A LITERATURE REVIEW

Bruno Leal Vianna<sup>1</sup>, João Felipe Galbiatti Muncinelli<sup>1</sup>, Rafael Eduardo Garcia<sup>1</sup>, Flávio Daniel Saavedra Tomasich<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** globalmente, são diagnosticados mais de meio milhão de casos de carcinoma hepatocelular (CHC) ao ano. É o terceiro câncer em mortalidade e o sexto em incidência. Os fatores de risco são bastante conhecidos e descritos na literatura - a cirrose, o principal deles, é encontrada em 90% dos casos. Em termos globais, a etiologia mais comum é o vírus da hepatite B (HBV), seguido do vírus da hepatite C (HCV). **Material e métodos:** realizada uma busca na base de dados do Medline a partir da ferramenta MeSH do site Pubmed no dia 11 de março de 2014. Foram usadas como palavras-chave: “*carcinoma hepatocellular/epidemiology*”. Restringindo a revisões sistemáticas ou revisões publicadas nos últimos 5 anos, foram encontrados 154 artigos. A partir da leitura do título e *abstract*, o número foi reduzido a 52. Adicionalmente, incluímos artigos referenciados nos trabalhos selecionados. **Resultados e Discussão:** a distribuição do CHC no mundo é bastante heterogênea e dinâmica. Oitenta e dois por cento dos novos casos concentram-se em países em desenvolvimento, com a China contemplando sozinha 55%. Localidades de alta incidência de CHC normalmente são endêmicas para o HBV. Já em regiões de baixa incidência para o câncer, a etiologia predominante é o HCV. Somados, os vírus são encontrados em 80% de todos os casos. Outra característica é o maior comprometimento de homens – no Brasil, 78%. Os fatores de risco, além dos vírus, são o etilismo, hemocromatose, aflatoxina B1, hepatite autoimune, obesidade, Diabetes, Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (NALFD), Esteatohepatite Não-Alcoólica (NASH) e tabagismo.

**Palavras-Chaves:** Carcinoma hepatocelular. Revisão bibliográfica. Vírus B da hepatite. Vírus C da hepatite. Cirrose

### ABSTRACT

**Introduction:** over a year, more than half of a million cases of Hepatocellular Carcinoma (HCC) are diagnosed worldwide. It is the third cancer in mortality and the sixth in incidence. The risk factors for the HCC are well known and extensively characterized in medicine literature. Cirrhosis, the main one, is found in about 90% of the cases. Considering all the countries, HBV, the Hepatitis B virus, is the most common etiology, just ahead of HCV – the virus of Hepatitis C. **Material and methods:** was performed a search in Medline database, using the MeSH tool from the Pubmed internet site on March 11th, 2014. The key words were: “*carcinoma hepatocellular/epidemiology*”. We filter the search looking for systematic reviews published over the last five years, founding 154 articles. Then, after reading the title and the abstract, the number was reduced to 52. Additionally, we included others articles, references in the papers we first selected. **Results and Discussion:** the world distribution of HCC is plenty heterogeneous and dynamic. Eighty-two per cent of the new cases are located in developing countries, with China representing alone 55%. HCC high-incidence locations normally are endemic for HBV. HCV is predominant etiology in low-incidence regions for HCC. Together, the viruses are found in 80% per cent of all cases. Another characteristic is the predominance in men – 78% in Brazil. Risk factors, besides de viruses, are alcoholism, hemochromatosis, aflatoxin B1, autoimmune hepatitis, obesity, diabetes, Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and smoking.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma. Literature review. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus. Cirrhosis.

1-Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

Contato do Autor / Mail to:

Bruno Leal Vianna – [brunoleal0105@gmail.com](mailto:brunoleal0105@gmail.com)

Rua General Carneiro, 181 – Alto da Glória, Curitiba, Paraná. CEP 80060-900

## INTRODUÇÃO

Globalmente, são diagnosticados mais de meio milhão de casos de carcinoma hepatocelular (CHC) anualmente. É o terceiro câncer em mortalidade e o sexto em incidência<sup>1</sup>.

Os fatores de risco para o CHC são bastante conhecidos, sendo a cirrose encontrada em até 90% dos pacientes<sup>2</sup>.

A principal etiologia do CHC é o vírus da hepatite B (HBV), responsável por aproximadamente 50% dos casos<sup>3</sup>. O câncer pode ocorrer diretamente por ação carcinogênica do vírus ou via cirrose, o que compreende 70% das situações<sup>4</sup>. O vírus da hepatite C (HCV) é a segunda maior etiologia do CHC, sendo o fator etiológico em 10% a 20% dos casos<sup>5</sup>. Em locais de baixa incidência de CHC, ele é o principal responsável. A hepatite pelo HCV, quase sempre, promove CHC através da cirrose<sup>6</sup>. Outros fatores de risco são etilismo, aflatoxinas, esteatohepatite não-alcoólica, hemocromatose<sup>7</sup>.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### ESTRATÉGIA DE BUSCA NA LITERATURA

A busca foi realizada na base de dados do Medline do site do PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) no dia 11 de Março de 2014. Usando como palavra-chave “carcinoma hepatocelular/epidemiology”, foram encontrados 2.532 artigos. Restringindo a revisões sistemáticas ou revisões, reduzimos a 528. Selecionando os trabalhos dos últimos 5 anos, encontramos 154. Por fim, excluindo um que não contemplava humanos, chegamos a 153. Destes, a partir de análise criteriosa, foram selecionados 52 artigos condizentes com o nosso propósito. Adicionalmente, consultamos e referenciamos outros trabalhos relevantes citados nos artigos selecionados.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os estudos foram incluídos se: (1) eram revisão ou revisão sistemática; (2) estavam relacionados com a epidemiologia do hepatocarcinoma, (3) publicados nos últimos cinco anos e (4) estudos em humanos. O critério de exclusão foi: (1) trabalhos inacessíveis pelo proxy da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

### EXTRAÇÃO DE DADOS

Três investigadores obtiveram independentemente as informações relevantes e as eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso. Os

dados de cada artigo foram descritos nas referências conforme normas estipuladas pela UFPR.

## EPIDEMIOLOGIA

A distribuição do CHC é bastante heterogênea – 82% dos novos casos concentram-se em países em desenvolvimento, com a China contemplando sozinha 55%<sup>8</sup>. É dividida em regiões de baixa, média e alta incidência (figura 1). Essa diferença decorre da discrepância na sorologia dessas populações para os vírus da hepatite B e C, que, somados, são o agente etiológico de cerca de 80% de todos os casos<sup>2</sup>. Localidades de altas taxas de CHC normalmente são endêmicas para o HBV, sendo a infecção crônica por esse vírus a principal etiologia do câncer nesses lugares. Já onde a incidência do CHC é baixa, o principal agente costuma ser o HCV<sup>9-13</sup>.

As áreas de baixa incidência compreendem nações desenvolvidas – norte da Europa e da América, Oceania. Mas vemos baixa incidência também na América do Sul. As regiões de média incidência abrangem países localizados na Europa Central – Itália, França, Suíça, Grécia. Já entre os de alta estão os países do sul/leste da Ásia e da África Subsaariana. Além da China, temos altas taxas no Zimbábue, Tailândia, Coreia, Japão<sup>14</sup>.

A média de idade do diagnóstico do CHC diverge entre os diferentes países. Tende a ser mais alta nas regiões de baixa incidência e mais precoce nas regiões de maior taxa da doença<sup>15</sup>.

Outra característica é o maior acometimento de homens em relação a mulheres<sup>12</sup>. Em áreas endêmicas para a doença, a predominância do sexo masculino é mais pronunciada pela maior infecção crônica pelo HBV, pelo etilismo, potencialmente pelo maior nível de testosterona e menor de estrogênio<sup>16,17</sup>.

Num futuro, áreas de baixa incidência terão um aumento discreto de casos devido à imigração populacional de localidades de alta prevalência dos vírus hepáticos. Contudo, o panorama nessas regiões, especialmente Estados Unidos (EUA), mudará pelo aumento exponencial da obesidade, fator de risco emergente para o CHC. É conjecturado que a esteatohepatite não-alcoólica possa suplantear os vírus como principal fator de risco para o CHC daqui a alguns anos<sup>12,13,18</sup>.

No Brasil, Carrilho *et al* evidenciaram predomínio masculino de 78% e média de idade ao diagnóstico de 59 anos. A cirrose estava presente em 98% dos casos. O principal fator de risco foi a infecção pelo HCV, presente isoladamente em 39% dos pacientes; a infecção pelo HBV foi encontrada como único fator em 12%; e o etilismo, em 14%. Houve sobreposição de fatores em 22% dos casos. Como causas menos frequentes: hemocromatose (1%),

cirrose criptogênica (3%), esteatohepatite não-alcoólica (3%) e outras – hepatite autoimune, cirrose biliar primária e carcinoma fibrolamelar –, com 4%. Percebeu-se discreta discrepância entre as diferentes regiões: no Sul e Sudeste, o principal agente etiológico foi o HCV, presente em 55% dos casos; no Norte e Nordeste, apesar de ser o principal responsável, o HCV foi encontrado em menos de 50% dos casos; já no centro-oeste a infecção pelo HBV foi a causa mais comum, com 40% de prevalência<sup>19</sup>.

Quanto à Curitiba, segundo dados do INCA de 2005, o número absoluto de novos casos foi de 36 (28 em homens), representando uma incidência de 2 casos por 100.000 habitantes<sup>20</sup>.

## FATORES DE RISCO

### HEPATITE B CRÔNICA

O vírus da hepatite B é o principal agente etiológico do CHC, sendo responsável por mais de 50% dos casos no adulto e, virtualmente, por todos os casos do câncer na infância<sup>15,21</sup>. Apesar disso, há grande variação regional. Na Coreia do Sul, 70% dos casos de CHC são atribuíveis ao HBV, enquanto no Japão apenas 15%<sup>22</sup>. A taxa de HBeAg positivo nos casos varia muito também: 3% na Suécia; 19% na Itália; e 55% na Grécia<sup>23</sup>.

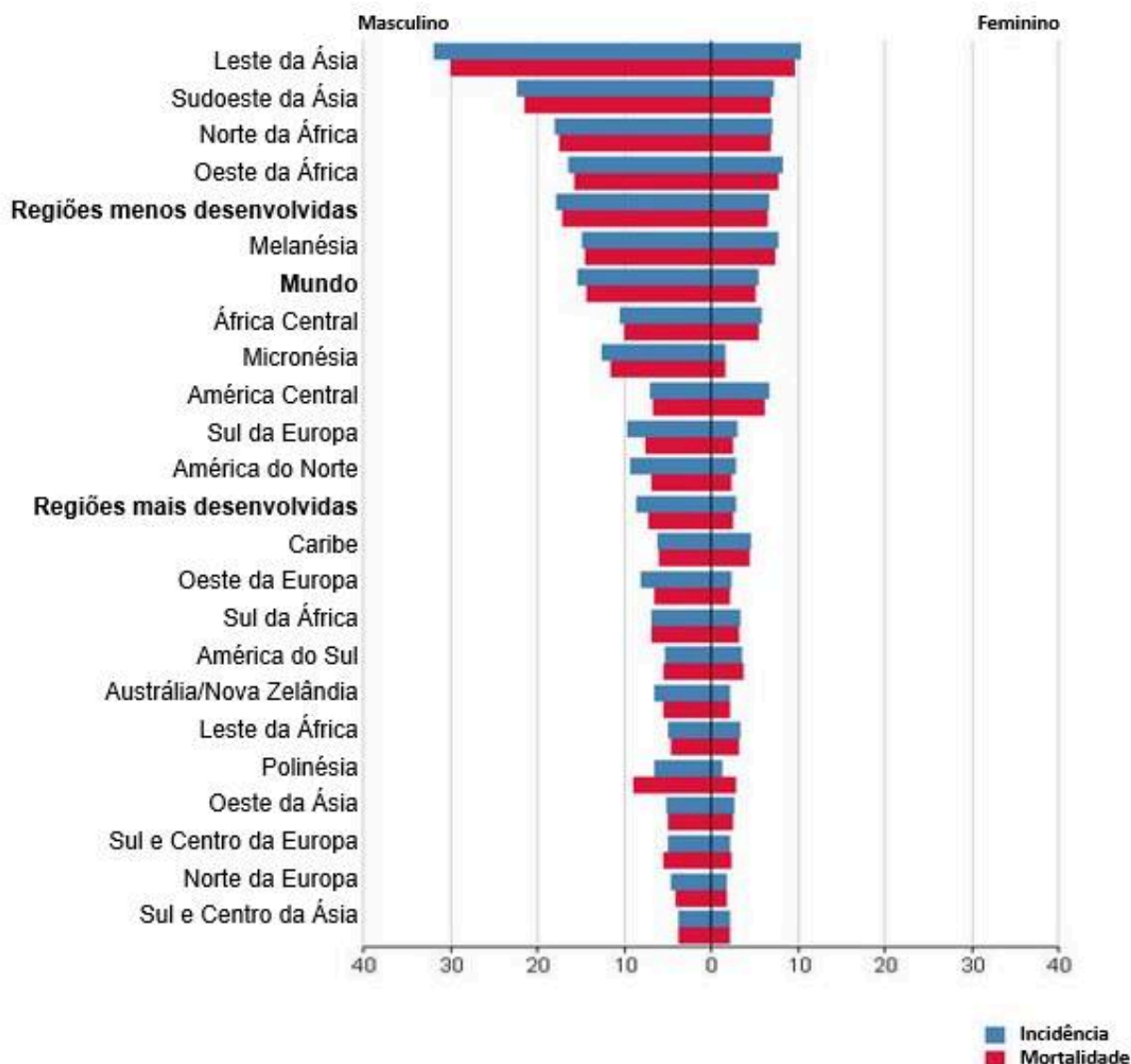


Figura 1 - Distribuição do Carcinoma Hepatocelular mundialmente e sua divisão por grau de desenvolvimento do país. Fonte: adaptado de GLOBOCAN (2012)

Grosseiramente, pode se falar que as regiões mais ricas tem menor prevalência para a infecção pelo vírus, enquanto as menos desenvolvidas sofrem mais com a doença (figura 2).

O HBV é um pequeno vírus envelopado pertencente à família *Hepadna*. Há pelo menos 10 genótipos e diversos subtipos. A distribuição deles varia geograficamente, sendo o genótipo B o mais prevalente no sul da Ásia<sup>24</sup>. A transmissão do vírus é por via parenteral – transfusão sanguínea, sexual, drogadição, vertical, material biológico<sup>12</sup>. Neste ponto, existe uma diferença que repercute diretamente na epidemiologia e incidência do CHC. Nos países de alta prevalência do HBV, a transmissão vertical é a modalidade mais comum. Isso aumenta drasticamente o risco de cronificação da hepatite, pois, quando a transmissão ocorre em recém-nascidos, 90% cronifica, enquanto a taxa de cronificação é menor que 10% quando o contato com o vírus ocorre na adolescência em diante – o que acontece nos países desenvolvidos<sup>25</sup>.

do HBV varia de 0,02% a 0,2% ao ano; 0,3% a 0,6% em portadores crônicos; e 2,2% a 3,7% nos cirróticos<sup>28</sup>.

A carga viral (CV) representa um grande papel, sendo fator de risco independente<sup>29</sup>. Desta maneira, a prevenção do CHC em pacientes infectados começa com a diminuição da CV através da terapia antiviral, tanto em pacientes cirróticos como em não-cirróticos<sup>30</sup>. A terapêutica utilizada, normalmente, é feita com interferon ou lamivudina. Esta apresentou os melhores resultados globais, diminuindo a incidência do CHC em 56%. Num estudo asiático, a administração de 100mg/dia de lamivudina levou a incidência de CHC em 5 anos para 3,9%, enquanto o grupo com placebo apresentou 7,4%<sup>31</sup>. *Singal et al* mostra diminuição ainda mais significativa, de 9,7% para 3,3%. Todavia, a lamivudina apresenta altas taxas de resistência. Estudos com entecavir e tenofovir evidenciaram resultados semelhantes com menor resistência mesmo após 5 a 10 anos de tratamento<sup>32</sup>.

Contudo, o modo mais efetivo de prevenção é a

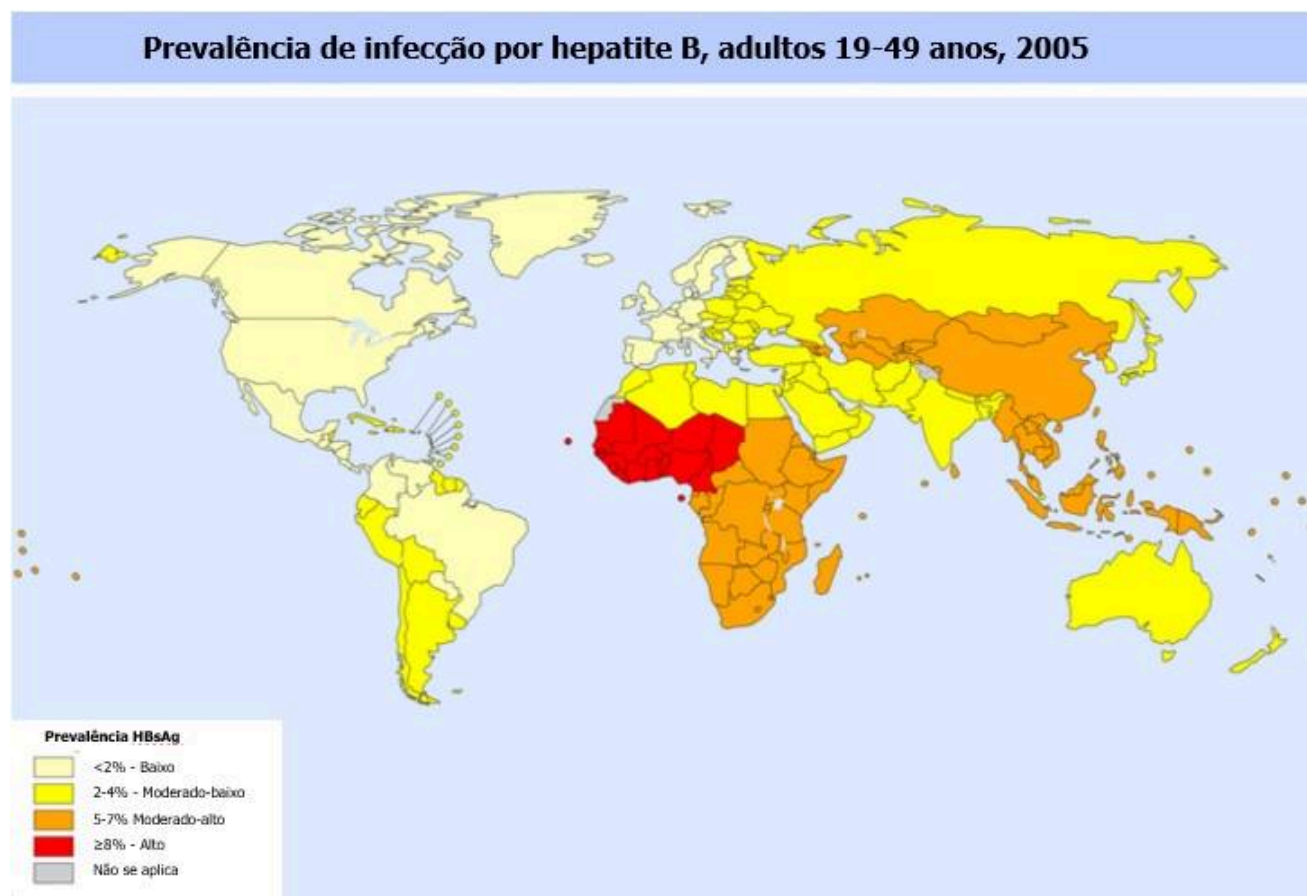


Figura 2. Prevalência da infecção por hepatite B, adultos de 19 a 49 anos, 2005. Fonte: adaptado de OTT, JJ (2012)

O risco de CHC é de 15 a 20 vezes maior nos pacientes infectados pelo HBV<sup>26,27</sup>. O mecanismo de desenvolvimento do câncer é, em 70 a 90% dos casos, por cirrose. A taxa de incidência de CHC em portadores inativos

vacinação<sup>33</sup>. O exemplo notável foi a vacinação realizada em Taiwan, com início em 1984. O programa diminuiu a positividade para HBsAg de 9,8% para 1,3% em 10 anos e para 0,7% em 15 anos, o que representou uma queda na

incidência de CHC em indivíduos entre 6 e 14 anos de 0,70 em 100.000 entre 1981 e 1986 para 0,36 entre 1990 e 1994<sup>33</sup>. Hoje, mais de 160 países a incluem no calendário vacinal<sup>3</sup>.

## HEPATITE C CRÔNICA

A infecção crônica pelo HCV é a principal causa de CHC em muitos países desenvolvidos. Ela age pela indução à cirrose<sup>6</sup>. Ainda assim, a sua presença varia bastante em diferentes regiões: na Itália a infecção está presente em 44,6% dos casos<sup>34,35</sup>; no Japão, em até 90% das ocorrências<sup>11</sup>.

Estima-se que o vírus esteja presente em 2% da população mundial adulta<sup>36</sup>. Nos EUA, calcula-se que 3,2 milhões de habitantes estão infectados. A incidência nesse país vem decaindo: em 1980, foram 230 mil novos casos contra 16 mil em 2009. Contudo, a mortalidade está aumentando pelo envelhecimento da população afetada<sup>37</sup>.

Após o contato com o vírus, um indivíduo tem 15% de chance de eliminá-lo espontaneamente. Dentre os que não conseguem, um terço não desenvolverá sintomas, enquanto os outros dois terços desenvolverão infecção crônica<sup>38</sup>. Se não tratados, 60% progredirão à cirrose e 14,4% apresentarão CHC. A taxa anual de desenvolvimento do câncer, após o estabelecimento da cirrose, é de 1% a 7%<sup>39</sup> – risco 17 vezes maior que o de uma pessoa não infectada<sup>40</sup>. Doentes com valores mais altos na elastografia transitória hepática apresentam maior risco de desenvolvimento do CHC – índices maiores que 10 kPa tem um *hazard ratio* de 17 quando comparado àqueles com kPa menor que 10<sup>41</sup>. O gradiente hepático de pressão venosa também pode identificar uma subpopulação mais suscetível. Valores maiores que 10 mmHg em pacientes sem varizes esofágicas apresentam um risco 6 vezes maior de desenvolvimento de CHC em relação ao paciente com pressão menor que 10 mmHg. Esses exames ajudam na estratificação de risco para CHC e também para descompensação da cirrose<sup>42</sup>.

O HCV é um RNA de fita positiva. Existem 6 genótipos diferentes. O 1b, junto com o 1a, é o mais prevalente nos EUA e na Europa, e é o mais carcinogênico<sup>43</sup>. A CV é outro fator de aumento na incidência do CHC<sup>29</sup>. Desta maneira, a Resposta Viral Sustentada (SVR) – RNA-HCV por PCR qualitativo indetectável 6 meses após o fim do tratamento – é de suma importância. A terapêutica padrão é com interferon peguilado (IFN-Peg) e ribavirina, que alcança SVR em até 60% dos casos – os genótipos 2 e 3 respondem melhor ao tratamento, com 80 a 90% de *clearance* contra 40% a 50% no genótipo 1<sup>44-48</sup>. O reflexo é diminuição do CHC, em três anos, de 10% para 3,2% e, em cinco anos, de 19% para 5%<sup>49</sup>. Porém, a redução não é restrita aos pacientes com *clearamento* viral. Apesar de ser mais expressiva neles,

encontraram-se taxas menores de CHC também nos cirróticos que não obtiveram SVR após tratamento<sup>50</sup>. Vale mencionar que o tratamento com um terceiro remédio – inibidores da protease do HCV – parece aumentar significativamente a SVR<sup>44-48</sup>.

## ÁLCOOL

O consumo de álcool é um hábito consagrado. Nos EUA, aproximadamente 3,81% da população adulta pode ser considerada dependente<sup>51</sup>; no Reino Unido, o uso de álcool aumentou 150% *per capita* nos últimos 50 anos<sup>52</sup>; em Taiwan, 20,5% dos homens faz uso abusivo da droga<sup>53</sup>. Isso reflete na epidemiologia do CHC, uma vez que o etilismo é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento da cirrose – segunda maior causa nos EUA<sup>54</sup>. É o maior responsável pelo desenvolvimento do câncer nas regiões de baixa incidência para os vírus da hepatite e para aflatoxina<sup>55</sup>.

Apresentam maior risco aqueles cuja ingestão supera 80 gramas/dia – em 10 anos, o risco cresce 7 a 10 vezes quando comparados com abstinência<sup>56</sup>. Esse risco parece ser proporcional ao consumo: risco relativo de 1.19 (95% CI: 1.12-1.27), 1.40 (95% CI: 1.25-1.56) e 1.81 (95% CI: 1.50-2.19) quando de ingestas de 25, 50 e 100 g/d de etanol, respectivamente<sup>57</sup>.

Num estudo de coorte, o risco relativo de CHC foi de 2,3. Apenas na cirrose já estabelecida, esse risco saltou para 16,5<sup>58</sup>. No mediterrâneo, o risco populacional atribuível é de 28,8% para o álcool, e 16,2% para álcool e HCV juntos<sup>59</sup>.

O mecanismo carcinogênico do álcool encontra-se na propriedade de levar à cirrose<sup>60,61</sup>. Isto decorre da produção de acetaldeído e radicais livre, pela indução do citocromo P450E1, pela modulação da regeneração celular, pela promoção de deficiências nutricionais e pela alteração do sistema imune<sup>62</sup>. Ainda assim, o câncer pode se instalar precocemente, num fígado fibrosado, mas sem cirrose<sup>63-65</sup>.

Ele apresenta também sinergismo com outros fatores de risco, principalmente com os vírus da hepatite, tanto o HBV quanto o HCV<sup>66-70</sup>

## HEMOCROMATOSE

A hemocromatose é uma doença caracterizada pelo excesso de absorção de ferro, levando à sobrecarga hepática e disfunção orgânica. Aumenta 23 vezes a chance de desenvolver neoplasia hepática quando comparados com sadios<sup>71</sup>. A cirrose pela doença parece levar ao desenvolvimento do câncer com maior frequência que cirroses por outras causas. Numa coorte com 213

pacientes com hemocromatose e 230 pacientes com hepatopatia de outras etiologias, o *hazard ratio* para desenvolver CHC foi de 1,8 para o grupo com a doença de acúmulo<sup>72</sup>.

Ela é causada por uma mutação no gene HFE e outras mutações na maquinaria do metabolismo férrico<sup>73,74</sup>. Oito por cento dos pacientes morrem por complicações do CHC<sup>75</sup>.

O acúmulo de ferro por si só é fator de risco para o desenvolvimento do CHC. Dessa maneira, a vigilância para o CHC deve ser realizada sempre que houver sobrecarga do íon, não importando a causa<sup>76</sup>.

## AFLATOXINA

A aflatoxina é produzida pelo fungos *Aspergillus* sp. Está presente em uma variedade de mercadorias como milho, amendoim, arroz, frutas secas. Existem vários tipos de aflatoxinas e quase todas elas são patogênicas<sup>77</sup>. A aflatoxina B1 (AFB1) é o tipo mais abundante e tóxico, sendo classificada pela Organização Mundial da Saúde como um carcinógeno do "grupo A"<sup>78</sup>.

Diversos fatores contribuem para a contaminação dessas mercadorias, desde o clima da região de cultivo, o tipo de solo, o genótipo das mercadorias<sup>79</sup>. África Subsaariana, Leste da Ásia e países da América do Sul próximos à Linha do Equador possuem maior risco de contaminação – 80% dos indivíduos expostos moram nessas regiões<sup>80</sup>.

A AFB1 é considerada um fator de risco independente para CHC. Um estudo de coorte encontrou um *odds ratio* de 5,5 (95% CI: 1.2-24.5)<sup>7</sup>. Em outro estudo, o risco populacional atribuível foi de 17%<sup>81</sup>. Estima-se o número de casos de CHC pela AFB1 entre 25.200 (4,6% de

todos os casos de CHC no mundo) e 155.000 (28,2%) e que 40% destes vivem na África<sup>80</sup>.

Uma vez que a AFB1 é mais prevalente em países em desenvolvimento, coincidindo com áreas de maior incidência de HBV, é possível avaliar esse sinergismo. Na presença de ambos fatores, a probabilidade de desenvolver o câncer é 60 vezes superior quando comparado com indivíduos sem nenhum fator<sup>7</sup> e incide em pacientes mais jovens<sup>82</sup>.

## HEPATITE AUTOIMUNE

A hepatite autoimune é uma doença de distribuição global<sup>83-86</sup>. A susceptibilidade está relacionada com fatores de risco genéticos e étnicos – caucasianos e mulheres jovens são mais afetados<sup>87,88</sup>.

A frequência de CHC nos pacientes com a doença varia de 0% a 6%, sendo a cirrose um pré-requisito. Quando ela está presente, o risco sobe para 1% a 9%, dependendo da sua duração<sup>16,17,89</sup>, podendo chegar a 29% após 13 anos<sup>90</sup>. Além da doença hepática avançada, o tratamento imunossupressor por longo prazo está relacionado com o câncer<sup>91,92</sup>.

## OBESIDADE, DIABETES MELLITUS, DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCÓLICA E ESTEATOHEPATITE NÃO-ALCOÓLICA

Atualmente, a causa mais comum de hepatopatia é a Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA), que inclui a Esteatohepatite Não-Alcoólica (EHNA). A DHGNA compreende um espectro de desordens que vai da esteatose hepática até inflamação (EHNA). Está fortemente associada com a Síndrome Metabólica através de diversos

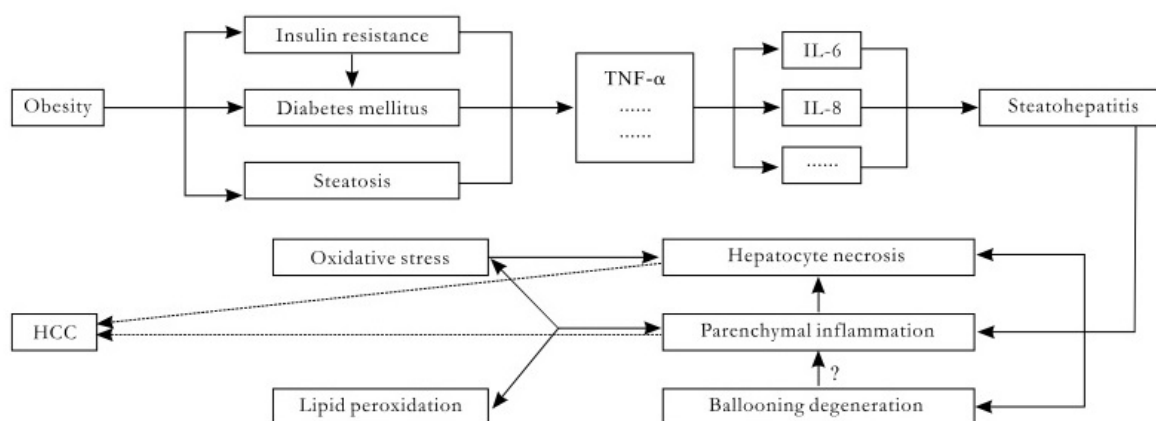


Figura 3. Possível mecanismo da obesidade, Diabetes Mellitus, e NALD no carcinoma hepatocelular. Fonte: Gao, C. (2009)

mecanismos: obesidade, dislipidemia, resistência à insulina<sup>69</sup>.

A DHGNA é caracterizada pela esteatose hepática na ausência de abuso de álcool ou outra doença que a explique. Já a EHNA é uma fase mais avançada, onde encontramos processo inflamatório, o que pode levar à cirrose ou diretamente ao CHC<sup>93</sup>.

Aproximadamente 10% dos pacientes com DHGNA progredirão à EHNA. Destes, cerca de metade terá fibrose progressiva em até cinco anos e um quarto, cirrose. Quarenta a 60% desses últimos

desenvolverão alguma de suas complicações, incluindo o CHC<sup>94-97</sup>.

A obesidade está associada com um maior risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer – útero, mama, cólon<sup>98</sup>. O sobrepeso aumenta em 17% a probabilidade de desenvolvimento do CHC e a obesidade, em 87%. Contudo, não está claro se a obesidade é fator de risco independente<sup>99</sup>.

DM é uma doença de íntima relação com a obesidade, sendo fator de risco para DHGNA, cirrose e CHC. Se ela é uma causa isolada de câncer hepático também não é certo. O que se conhece é seu sinergismo com o abuso do álcool, com as hepatites virais e com a doença hepática gordurosa. Um caso-controle entre militares americanos evidenciou que a DM aumenta a incidência de CHC apenas na presença do HBV, HCV ou cirrose alcoólica. Outro trabalho, porém, aponta a DM como fator de risco independente<sup>100</sup>.

Resumindo, a obesidade leva à resistência insulínica e à esteatose, que pode desencadear a EHNA. A esteatohepatite desencadeia degeneração dos hepatócitos, promovendo cirrose e, subsequentemente, CHC (figura 3).

## TABAGISMO

O tabagismo não tem o seu papel definido no CHC. Os diversos estudos apontam resultados conflitantes. Um estudo de coorte com 4.050 homens fumantes encontrou um aumento no risco de 3 vezes (RR: 3.3, 95% CI: 1.2-9.5) em relação aos não fumantes<sup>101</sup>. Contudo, um outro trabalho americano não observou aumento na incidência entre os tabagistas<sup>102</sup>.

Um estudo de coorte analisando correlacionando tabagismo e gênero encontrou relação positiva na população feminina, mas não na masculina<sup>103</sup>. Na análise do tabagismo com outros fatores de risco, identificou-se aumento no número de casos de CHC apenas nos pacientes tabagistas HCV positivos<sup>104</sup>. Um estudo tailandês encontrou um RR maior entre tabagistas não infectados pelo HBV do que entre os infectados<sup>53</sup>, enquanto um

estudo japonês encontrou um RR maior entre os infectados<sup>105</sup>. Uma metanálise encontrou um OR de 1.56 comparando tabagistas com pacientes não tabagistas<sup>106</sup>.

## CAFÉ

Os efeitos protetores do café ao fígado já foram descritos em diversos estudos. Apesar de o mecanismo ser desconhecido, sabe-se que o consumo de duas xícaras por dia reduz o risco de desenvolver o câncer em 43%<sup>107</sup>. Este efeito é biologicamente plausível, uma vez que o café contém substâncias antioxidantes em grande quantidade. A concentração de cafeína é inversamente proporcional ao dano hepático, o que foi evidenciado pela diminuição dos valores de alanina aminotransferase<sup>108</sup>.

Diversos estudos caso-controle demonstraram que a ingestão de café tem um efeito dose-dependente na incidência de CHC. *Gelatti et al* demonstraram um OR de 0.4 ao comparar pacientes que não ingeriam café com aqueles que consumiam 3 a 4 xícaras/dia, independente da doença hepática subjacente<sup>109</sup>. *Montella et al* encontraram efeito semelhante ao estudar apenas infectados por HBV e HCV<sup>110</sup>.

Os resultados encontrados por *Hu et al* em um estudo de coorte suportam as hipóteses. O *hazard ratio* encontrado em participantes que consumiam 0-1, 2-3, 4-5, 6-7 e 8 ou mais xícaras/dia foram de 1.00, 0.66, 0.44, 0.38 e 0.32, respectivamente. Neste estudo, foi analisado o desenvolvimento de carcinomas primários de fígado de diversas etiologias<sup>111</sup>. Outro estudo de coorte também aponta para a diminuição do risco de desenvolvimento de CHC com o consumo diário de café. O estudo apontou um HR de 0.48 com o consumo de 3-4 xícaras/dia quando comparado com aqueles que não ingeriam<sup>112</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar de ser apenas o sexto câncer em incidência, o carcinoma hepatocelular é o terceiro em letalidade. Isso por ele se desenvolver num órgão já doente, o que limita as possibilidades terapêuticas. Diferente de muitas outras neoplasias, ele tem seus principais fatores de risco conhecidos e exaustivamente descritos na literatura médica. E esse conhecimento é a chave para uma mudança de cenário.

O primeiro passo na prevenção da doença tem de ser o combate aos vírus da Hepatite B e C. Para o HBV, felizmente, já existe há mais de 3 décadas vacinação eficaz, que protege mais de 90% dos vacinados. A imunização está mudando o panorama de regiões onde tanto o vírus como o câncer são endêmicos. Contudo, nos

países ocidentais, sobretudo naqueles de maior desenvolvimento socioeconômico, e também no Brasil, a principal causa de câncer de fígado é o HCV, para o qual ainda não há vacinação. Desta maneira, a prevenção deve ser dada por medidas comportamentais, como a promoção do sexo seguro e combate à drogadição..

Outros fatores sabidamente também contribuem em grau maior ou menor para o desenvolvimento do CHC. O etilismo é o mais conhecido deles, tendo ação sinérgica significativa com os vírus da hepatite e antecipando o câncer nesses pacientes. Uma nova realidade é a Doença Hepática Gordurosa Não-alcóolica – e a sua subsequente Esteatohepatite Não Alcóolica. Sobretudo em países desenvolvidos com alimentação hipercalórica – sendo os EUA o protótipo –, a DHGNA pode, em questão de anos, tornar-se a principal causa de CHC, o que demandará novas ações de saúde pública para prevenção do câncer.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum conflito relatado.

## REFERÊNCIAS

1. Torre L a, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*; 65: 87–108
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. In: *Gastroenterology*. 2004.
3. Kim BK, Han K-H, Ahn SH. Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Oncology*; 81: 41–49.
4. Kew MC, Hodgkinson J, Paterson AC, et al. Hepatitis-B virus infection in black children with hepatocellular carcinoma. *J Med Virol*; 9: 201–207, 1982.
5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529–538.
6. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303–1310.
7. Blonski W. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*; 16: 3603, 2010.
8. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481–488.
9. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124–1130.
10. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 748–755.
11. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: Projection to other countries in the foreseeable future. In: *Oncology*. 2002, pp. 8–17.
12. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, et al. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. In: *Gastroenterology*. 2004.
13. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008; 48: 137–145.
14. Cancer incidence in five continents. Volume VII. *IARC Sci Publ* 1997; i–xxxiv, 1–1240.
15. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 142: 1264–1273.e1, 2012.
16. Wang KK, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1988; 8: 1679–1683.
17. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology*; 48: 863–870, 2008.
18. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
19. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, et al. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clin Sao Paulo Brazil*; 65: 1285–1290, 2010.
20. Ministério da Saúde. Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional, 2005.
21. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030–3044.
22. Kim SR, Kudo M, Hino O, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan and Korea. A review. *Oncology* 2008; 75 Suppl 1: 13–16.
23. Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96: 1127–1134.
24. Summers J. Three recently described animal virus models for human hepatitis B virus. *Hepatology*; 1: 179–183, 1981.
25. Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis Is Present in Most Patients With Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 64–70.
26. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 347–354.
27. Shi J, Zhu L, Liu S, et al. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *Br J Cancer* 2005; 92: 607–612.
28. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on



- disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335–352.
29. Chen C-J, Yang H-I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*; 295: 65–73, 2006.
  30. Liaw Y-F, Sung JY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–1531.
  31. SUNG JY, TSOI KKF, WONG VWS, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*; 28: 1067–1077, 2008.
  32. Salgia R, Singal AG. Hepatocellular carcinoma and other liver lesions. *Med Clin North Am*; 98: 103–18, 2014.
  33. Ni Y, Chang M, Huang L, et al. Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in a Hyperendemic Area: 15 Years after Mass Hepatitis B Vaccination. *Ann Intern Med* 2001; 135: 796–800.
  34. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology* 1999; 29: 1704–1707.
  35. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, et al. Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology* 1999; 56: 189–192.
  36. Gower E, Estes C C, Hindman S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. *J Hepatol*; 61: S45–S57, 2014.
  37. Morgan RL, Baack B, Smith BD, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Intern Med* 2013; 158: 329–337.
  38. Seeff LB. The history of the ‘natural history’ of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 89–99.
  39. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clinics in Liver Disease* 2005; 9: 383–398.
  40. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 323–331.
  41. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology*; 49: 1954–61, 2009.
  42. Christensen E. Portal hypertension and development of hepatocellular carcinoma: Factors influencing significance in prognostic models. *J Hepatol*; 50: 848–849, 2009.
  43. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol*; 50: 1142–1154, 2009.
  44. Ribes J, Cléries R, Esteban L, et al. The influence of alcohol consumption and hepatitis B and C infections on the risk of liver cancer in Europe. *J Hepatol* 2008; 49: 233–242.
  45. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661–662.
  46. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*; 364: 1195–1206, 2011.
  47. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*; 364: 1207–1217, 2011.
  48. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–2428.
  49. Shen Y-C, Hsu C, Cheng C-C, et al. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology*; 82: 275–89, 2012.
  50. Papatheodoridis G V, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 689–698.
  51. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, et al. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 74: 223–234.
  52. Pincock S. Binge drinking on rise in UK and elsewhere. *Lancet*; 362: 1126–1127, 2003.
  53. Wang LY, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: A cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 241–250.
  54. El-Serag HB, Mason A C. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3227–3230.
  55. La Vecchia C. Alcohol and liver cancer. *Eur J Cancer Prev*; 16: 495–497, 2007.
  56. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biological chemistry* 2006; 387: 349–360.
  57. Corrao G, Bagnardi V, Zamboni A, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med (Baltim)*; 38: 613–619, 2004.
  58. Kuper H, Ye W, Broomé U, et al. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34: 714–718.
  59. Donato F, Gelatti U, Limina RM, et al. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene* 2006; 25: 3756–3770.
  60. Kuper H, Ye W, Broomé U, et al. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34: 714–718.
  61. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, et al. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: Clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Research* 1994; 54: 4855–4878.

62. Seitz HK, Pöschl G, Simanowski UA. Alcohol and cancer. *Recent Dev Alcohol* 1998; 14: 67–95.
63. Chiesa R, Donato F, Tagger A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 213–216.
64. Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic livers: A clinico-histopathologic study of 804 North American patients. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 65–75.
65. Grando-Lemaire V, Guettier C, Chevret S, et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in the West: Epidemiological factors and histopathology of the non-tumorous liver. *J Hepatol* 1999; 31: 508–513.
66. Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, et al. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37: 806–813.
67. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: Recent trends in the United States. In: *Gastroenterology*. 2004.
68. El-Serag HB, Lau M, Eschbach K, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Hispanics in the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1983–1989.
69. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557–2576.
70. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1150–1159.
71. ElMBERG M, Hultcrantz R, Ekblom A, et al. Cancer Risk in Patients with Hereditary Hemochromatosis and in Their First-Degree Relatives. *Gastroenterology* 2003; 125: 1733–1741.
72. Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 647–651.
73. Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, et al. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Engl J Med* 1988; 318: 1355–1362.
74. Powell LW, Subramaniam VN, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000; 32: 48–62.
75. Kowdley K V. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*; 127: S79–S86, 2004.
76. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. A Follow-Up Markers of China. *Cancer Epidemiol Biomark* 1994; 3: 3–10.
77. Magnussen A, Parsi MA. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, pp. 1508–1512.
78. López C, Ramos L, Bulacio L, et al. Aflatoxin B1 content in patients with hepatic diseases. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 313–316.
79. Strosnider H, Azziz-Baumgartner E, Banziger M, et al. Workgroup report: Public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1898–1903.
80. Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, et al. Human aflatoxicosis in developing countries: A review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 80: 1106–1122.
81. Liu Y, Chang C, Marsh G, et al. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*; 48: 2125–2136, 2012.
82. Chen CJ, Zhang YJ, Lu SN, et al. Aflatoxin B1 DNA adducts in smeared tumor tissue from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 1150–1155.
83. Czaja AJ. Diverse manifestations and evolving treatments of autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51: 313–333.
84. Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: The elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Seminars in Liver Disease* 2009; 29: 315–330.
85. Czaja AJ, Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2314–2328.
86. Czaja AJ, Marques R, Santos D, et al. No Title. *Dig Dis Sci*; 43: 2149–2155, 1998.
87. Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, et al. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1862–1866.
88. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2051–2057.
89. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1944–1948.
90. Wang KK, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*; 8: 1679–1683, 1988.
91. Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990; 11: 1044–1049.
92. Seela S, Sheela H, Boyer JL. Autoimmune hepatitis type 1: safety and efficacy of prolonged medical therapy. *Liver Int* 2005; 25: 734–739.
93. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321.
94. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419.
95. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term

- outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420–427.
96. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113–121.
  97. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42: 44–52.
  98. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: S69–S73.
  99. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*, 2007
  100. Davila J a, Morgan RO, Shaib Y, et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*; 54: 533–9, 2005.
  101. Mizoue T, Tokui N, Nishisaka K, et al. Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. *Int J Epidemiol*; 29: 232–7, 2000.
  102. Zhu K, Moriarty C, Caplan LS, et al. Cigarette smoking and primary liver cancer: a population-based case-control study in US men. *Cancer Causes Control*; 18: 315–21, 2007.
  103. Evans AA, Chen G, Ross EA, et al. Eight-Year Follow-Up of the 90 , 000-Person Haimen City Cohort : I . Hepatocellular Carcinoma Mortality , Risk Factors , and Gender Differences Eight-Year Follow-Up of the 90 , 000-Person Haimen City Cohort : I . Hepatocellular Carcinoma Mortality , Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 369–376.
  104. Sun C -a. Incidence and Cofactors of Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study of 12,008 Men in Taiwan. *Am J Epidemiol*; 157: 674–682, 2003.
  105. Mori M, Hara M, Wada I, et al. Prospective study of hepatitis B and C viral infections, cigarette smoking, alcohol consumption, and other factors associated with hepatocellular carcinoma risk in Japan. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 131–139.
  106. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122: 155–164.
  107. Larsson SC, Wolk A. Coffee Consumption and Risk of Liver Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*; 132: 1740–1745, 2007.
  108. Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 438–443.
  109. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: A case-control study. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 528–534.
  110. Montella M, Polesel J, La Vecchia C, et al. Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Int J Cancer* 2007; 120: 1555–1559.
  111. Hu G, Tuomilehto J, Pukkala E, et al. Joint effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. *Hepatology* 2008; 48: 129–136.
  112. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 293–300.