

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila"

Facultatea de Medicină Generală

TEZĂ DE DOCTORAT

*"Valoarea predictivă a examenului ecografic, a fibroscanului și a
AFP în depistarea cancerului hepatic la pacienții cu infecție cronică
VHB, VHC, VHD"*

REZUMAT

Coordonator științific:
Profesor Dr. Dumitru Matei

Doctorand:
Anica Dinu P. Irina

București

2016

Cuprins

PARTE TEORETICA

I. Epidemiologia carcinomului hepatocelular.....	5
II. Screening și prevenire.....	7
III. Factori de risc ai carcinomului hepatocelular.....	8
III.1. Virusul hepatic B.....	13
III.2. Virusul hepatic C.....	19
III.3. Suprainfecția/Coinfecția VHB+VHD.....	23
III.4. Ciroza hepatică.....	26
III.5. Alcoolul.....	28
III.6. Rolul factorului ereditar în cancerul hepatic	31
IV. Simptomatologie	33
IV.1. Semne clinice sugestive implicate în apariția CHC.....	33
V. Confirmarea diagnosticului	35
V.1. Diagnosticul Carcinomului Hepatocelular	35
V.1.1. Explorări biologice	38
V.1.2. Markerii tumorali.....	41
V.1.3. Markerii moleculari.....	44
VI. Diagnostic Imagistic.....	45
VI.1. Ultrasonografia.....	45
VI.2. Ecografia Doppler.....	46
VI.3. Fibroscan.....	46
VI.4. Tomografia computerizată.....	49
VI.5. Rezonanța magnetică.....	49
VII. Stadializarea carcinomului hepatocelular.....	50
VIII. Tratamentul carcinomului hepatocelular.....	55

PARTE PERSONALĂ- METODOLOGIA CERCETARII

I. Obiectivele cercetării.....	63
II. Ipoteze de cercetare.....	64
III. Distribuția pacienților.....	66
IV. Proceduri de codare, analiză și prelucrare a datelor.....	114
V. Rezultatele cercetării.....	118
VI. Concluzii finale.....	153
BIBLIOGRAFIE.....	160

I.PARTE GENERALA

INTRODUCERE

Hepatocarcinomul este forma dominantă de cancer hepatic primar și este diferită histologic și etiologic de alte forme de cancer hepatic. Carcinomul hepatic este o cauză principală de deces prin cancer în întreaga lume, iar incidența sa este de așteptat să crească în continuare în următorii ani. Potrivit estimărilor GLOBOCAN pentru anul 2012, cancerul hepatic reprezintă a doua cauză de deces, fiind responsabil de o rată de deces a 740.000 de persoane (9.1% din total). Incidența este foarte mare în Asia de Est și Africa sub-sahariană, și mai mică dar în creștere, în America de Nord și în Europa. (1) Cancerul hepatic este o problemă de sănătate foarte serioasă în țările mai puțin dezvoltate 85% (50% China) cu estimări de 750.000 de cazuri nou diagnosticate în 2012. Această variație poate fi legată de etiologia complexă a CHC, cu diferiți factori de risc și în primul rând infecții cu virusul hepatic B și virusul hepatic C. Carcinomul hepatocelular reprezintă 80% din tumorile hepatice maligne. Din numărul total de cazuri de cancer hepatic din întreaga lume carcinomul hepatic reprezintă 70-85%; ciroza hepatică este primul factor care manifestă un efect ireversibil și distrugător asupra celulei hepatice. Comparativ cu ciroza hepatică există și alți factori potențiatori de apariția neoplasmului hepatic, infecția cronică VHC și infecția cronică VHB+ VHD generează un risc crescut de apariție a carcinomului hepatocelular. Conform estimărilor GLOBOCAN în funcție de raportul pe sexe, cancerul hepatic se află pe locul 4 la bărbați dintre cele mai comune cauze de deces (554.000 cazuri-7,5% din totalul de îmbolnăviri). Carcinomul hepatocelular este de la 2 până la 4 ori mai frecvent la bărbați decât la femei. Cea mai mare rată de diagnosticarea cancerului la bărbați a fost notabil remarcată în Sudul și Nordul Asiei (22%), cu o rată intermediară în Sudul Europei (9.5%) și Nordul Americii (2). Factorii care potentează mai mult apariția acestei afecțiuni la bărbați decât la femei nu se cunosc cu certitudine dar se mizează pe o prevalență sex-specifică (consum de alcool mai ridicat, susceptibilitate genetică, nivel hormonal crescut-androgeni, consum de tutun). Rata mortalității în cancerul hepatic este în continuă creștere devenind astfel a treia cauză de deces în lume. (3)

Cancerul hepatic este cea mai frecventă tumoră malignă. Incidența cazurilor de cancer hepatic este într-o creștere alarmantă de la un an la altul. Toate aceste informații și culegere de date statistice demonstrează că, cancerul hepatic, a devenit o problemă de sănătate publică, care

întreunește criteriile de efectuare a unui program de supraveghere națională a populației cu factori de risc(4,5). Pacienții cu markeri hepatici pozitivi(VHC,VHB,VHD),ciroză hepatică au cel mai ridicat risc să dezvolte în timp,apariția hepatocarcinomului.Alfa-proteina,ecografia abdominală,markeri hepaticisunt investigații frecvent recomandate pacienților, ca teste de supraveghere.Cu toate acestea,mortalitatea nu s-a modificat semnificativ în ultima perioadă,dar interesul pentru depistarea cancerului hepatic într-un stadiu de evoluție incipient,a crescut semnificativ în cazul cercetărilor medicale(6).Prognosticul de viață este rezervat chiar și la pacienții care beneficiază de un transplant hepatic,singurul element corelat cu o rată de supraviețuire pe termen lung,este descoperirea cancerul hepatic la dimensiuni foarte mici.

Obiectivul monitorizării medicale la pacienții cu potențial de a dezvolta neoplasmhepatocelular trebuie să fie descreșterea mortalității.Importanța acestor patologii apare din mai multe aspecte: numărul mare de pacienți diagnosticați cu neoplasm cât și rata de mortalitate care continuă să ajungă la cote alarmante,cei mai mulți pacienți prezentându-se în stadii avansate ale bolii.Astfel de metodele de screening pentru depistarea precoce a hepatocarcinomului reprezintă o bună strategie pe care instituțiile medicale trebuie să le abordeze cu mai multă disciplină. În ultimii ani,cercetătorii medicali și-au îndreptat atenția asupra factorilor de risc care potențează apariția cancerul hepatic,cu scopul principal de a depista într-un stadiu incipient această patologie.Carcinogeneza hepatică este un procedeu complex,care are nevoie de o evoluție pe o perioadă lungă de timp,astfel virușii hepaticiși ciroza hepatică sunt principalii factori de risc care duc la apariția neoplasmului hepatic(7).

O abordare terapeutică corectăși o monitorizare permanentă a pacientului cu ciroză hepaticăși viruși hepatici poate să ducă la o prelungire semnificativă a anilor de viață cât și să îmbunătățeascăși calitatea vieții.Apariția în ciroza hepatică a nodulilor regenerativi sau nodulihiperplazici este principalul semn de alarmă, deoarece în urma unor modificări genetice apărute în timpul unor proliferări celulare repetitive,acești noduli se modifică în noduli displazici,procedeu care duce la deteriorarea hepatică (8).Metodele de preveniresunt extreme de importante pentru viața pacientului,de aceea sistemul medical a început să trateze acest subiect cu foarte multă seriozitate.Astfel efectuarea ecografiilor,A1 fetoproteina sunt foarte importanți în depistarea precoce a apariției cancerului hepatic. De aceea relația medic-pacient trebuie să fiefoarte strânsă,cu controale periodice la 6-12 luni. Scopul supravegherii și/sau screening-ului este de a reduce mortalitatea și morbiditatea prin cancer, dar este foarte important depistarea

precoce de aceea metodele de performanță de diagnostic precum CT. Supravegherea prin combinarea AFP cu ecografia s-a dovedit că reduce mortalitatea la purtătorii de hepatită. (9)

Teza de doctorat își propune evaluarea și monitorizarea pacienților cu VHD, VHB, VHC, încă în faza incipientă a bolii cu ajutorul ecografiei efectuate periodic, cât și a AFP cu scopul de a depista precoce apariția cancerului hepatic și de a crește șansele la viață (10)

Cauzele majorității cancerelor rămâne nedefinită, totuși studiile epidemiologice au condus la identificarea unui număr crescut de dovezi care sugerează contribuția unor factori extraconstituționali sau de mediu, în special asociați „stilului de viață” care participă la etiologia neoplaziilor. Acești factori sunt numiți *factori de risc*. În literatura epidemiologică, un *factor de risc* este definit ca „un eveniment bine-definit sau o caracteristică care a fost asociată cu creșterea ratelor de apariție a unei boli subsecvente”; astfel, termenul este limitat la pacienții care nu prezintă boala. (11)

Mai mult de 80% din cazurile diagnosticate cu CHC sunt generate de apariția hepatitelor virale, o afecțiune care produce inflamația organului (8). Hepatita este produsă de infecția cu hepatită A, B, C, sau D. Din acești virusi doar pacienții cu hepatita B, C sau D și cazuri particulare de ciroză hepatică participă la creșterea riscului de cancer hepatic.

• **Virusul hepatic B**-Hepatita B este o problemă majoră răspândită din ce în ce mai mult pe tot globul. Hepatita B nu are efect direct oncogen sau citopatic în hepatocitul infectat. Apariția HCC la pacienții cu hepatită B este un proces multistadial și multi-factorial. Virusul, în timp, produce o infecție cronică a ficatului care crește riscul de ciroză hepatică sau cancer hepatic (11). Mai mult de 240 milioane de persoane sunt diagnosticate cu infecție cronică în timp ce 7800000 mor în fiecare an de infecție acută cu hepatită B. Un vaccin împotriva hepatitei B a fost introdus în industria medicală încă din 1982. Vaccinul este eficient în proporție de 95% prevenind astfel infecția și consecințele sale cronice, fiind primul vaccin împotriva unui cancer foarte grav. Hepatita B produce o infecție acută care durează mai multe săptămâni, incluzând simptome precum: icter, urină închisă la culoare, fatigabilitate, dureri abdominale, greață, vărsături (13). Factorii legați de statusul viral cu rol în carcinogeneză sunt: statusul HBe, nivelul viremiei, genotipul HBV, mutațiile care apar în timpul infecției cronice. AgHBe este factor predict pentru HCC independent de nivelul transaminazelor sau de prezența cirozei hepatice. Riscul de HCC este de 6 ori mai mare la persoanele cu Ag HBe pozitiv. Nivelul ridicat al viremiei participă și acesta la

rata crescută de HCC. Rolul genotipului este ușor controversat, s-a demonstrat științific că genotipul C comparativ cu B este mai agresiv. (14)

• **Virusul hepatic D** este un virus foarte mic denumit virusul delta care poate să producă în organismul uman o infecție acută sau cronică a ficatului. Acest virus hepatic are capacitatea de a se dezvolta individual, prezența lui implică prezența obligatorie a virusului hepatic B. VHD ajunge în organism prin coinfecție (infecțarea se face împreună cu VHB de la bun început) sau prin suprainfecție care apare ulterior infecției cu virus hepatic B, însă evoluția pacientului cu suprainfecție poate să fie mult mai agresivă ajungând până la hepatita fulminantă (15). Aceste complicații sunt o mare probabilitate de a dezvolta o infecție acută a ficatului, producând mult mai repede apariția cirozei hepatice evoluând într-un mod progresiv și rapid în cancer hepatic. Simptomele hepatitei D nu sunt unele specifice, persoana infectată cu acest virus poate să nu aibă nici un simptom la declanșarea ei. Analizele de laborator specifice sunt cele care vor detecta virusul hepatic delta în organism. În combinație cu virusul hepatic B, hepatita D are rata de mortalitate cea mai mare (20%) dintre toate infecțiile hepatice. (16)

• **Virusul hepatic C** – răspândit în toată lumea, dar mult mai dominant în Asia de Est și Africa de Nord. HCV este responsabil atât pentru infecția acută și cronică a ficatului. Infecția acută de hepatită C este în general asimptomatică și este rar asociată cu o boală care să pună viața în pericol. 15-45% din persoanele infectate se vindecă spontan într-o perioadă de 6 luni fără să înă tratament de specialitate. Cei 55-85% evoluează spre infecție cronică cu hepatită C, dintre pacienții cu infecție cronică doar 15-30% ajung în timp de 20 de ani la un diagnostic de ciroză hepatică (17). Consumul concomitent de alcool, coinfecția cu alte virusuri contribuie la heterogenitatea acestei afecțiuni. Spre deosebire de hepatita B, valoarea viremiei și genotipul virusului C nu reprezintă factori de risc independenți pentru HCC. Epidemia virusului hepatic C atinge un anumit target de populație (consumatorii de droguri, transfuzii, sexual).

• **Ciroza hepatică** - reprezintă stadiul final evolutiv al oricărei afecțiuni hepatice. Inițial se caracterizează printr-o stare asimptomatică denumită "ciroză hepatică decompensată" urmată rapid de o fază progresivă în care încep să se dezvolte complicații datorate afecțiunii hepatice majore și a hipertensiunii portale. Prezența cirozei hepatice, indiferent de etiologia acesteia, variază între 80-90% la pacienții cu HCC. (18) Giroza apare când celulele hepatice sunt distruse iar capacitatea de regenerare a ficatului este mult redusă, astfel țesutul sănătos este înlocuit de fibroză. Persoanele diagnosticate cu ciroză au un risc mult mai ridicat să dezvolte cancer

hepatic. Conform statisticelor recente făcute în UE, mai mult de 90% din pacienții cu HCC sunt diagnosticați cu ciroză hepatică. Factorii de risc pentru HCC asociați cirozei hepatice cu virus B sunt: vârstă peste 55 ani, sexul masculin, viremie, severitatea afectării hepatice. Cirroza hepatică împreună cu consumul cronic de alcool cresc șansele apariției cancerului hepatic. (19)

• **Cauze genetice**- cancerul hepatic este o complicație frecventă a hemocromatozei genetice, boala Wilson, deficit de alfa 1 antitripsina, hepatita autoimună, ciroza biliară primitivă.

II. PARTE SPECIALA

1. Obiectivele cercetării

Scopul acestei teze este de a monitoriza evoluția unui număr de 150 de pacienți diagnosticați cu hepatite, cu ajutorul fibroscanului, examenului ecografic și diferitelor analize de sânge pentru a determina riscul de apariție a cancerului hepatic, întrucât depistarea într-o fază incipientă a acestei afecțiuni crește semnificativ prognosticul de viață a pacienților.

În vederea atingerii scopului, au fost formulate următoarele **obiective specifice**:

- **O.S.1: Colectarea datelor** unui număr de 150 de pacienți diagnosticați cu hepatite referitoare la: *gen; vârstă; perioadă de spitalizare; tipul de hepatită cu care sunt diagnosticați și caracteristici ale acesteia; structura ficatului observată cu ajutorul fibroscanului și examenului ecografic; valorile anumitor markeri tumorali, enzime și indici ai hemoleucogramei determinate prin analizele de sânge; precum și la tipul de tratament administrat;*
- **O.S.2: Repartiția valorilor** rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților, **în funcție de tipul hepatitelor** cu care aceștia sunt diagnosticați, pacienții fiind împărțiți în următoarele 4 loturi:
 - *Pacienți cu hepatita B (VHB);*
 - *Pacienți cu hepatita C (VHC);*
 - *Pacienți cu hepatita B + C (VHB + VHC)*

- *Pacienți cu hepatita D (VHD), care nu poate exista decât în prezența hepatitei B.*
- **O.S.3: Stabilirea valorii predictive a diagnosticului cu VHB, diagnosticului cu VHC, diagnosticului cu VHD, precum și a formelor acute sau cronice ale VHB și VHC** asupra valorilor rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților, respectiv: structura ficatului conform fibroscanului și examenului ecografic, AFP, CEA, CA 19-9, CA 15-3, ALT / TGP, AST / TGO, GGT, PLT, HGB și administrarea tratamentului;
- **O.S.4: Stabilirea unor intercorelații între valorile referitoare la structura ficatului,** conform fibroscanului și examenului ecografic, respectiv: gradul de fibroză, ficatul cirotic, conturul ficatului și formațiunile tumorale / aspectul de hepatocarcinom;
- **O.S.5: Stabilirea unor intercorelații între valorile anumitor markeri tumorali, enzime și indici ai hemoleucogramei,** conform analizelor de sânge, respectiv: AFP, CEA, CA 19-9, CA 15-3, ALT / TGP, AST / TGO, GGT, PLT, HGB;
- **O.S.6: Stabilirea unor relații pozitive** între valorile GGT și cele referitoare la structura ficatului;
- **O.S.7: Stabilirea relevanței indicatorilor AFP, ALT și PLT pentru apariția riscului de carcinom hepatic** la pacienți;
- **O.S.8: Stabilirea relevanței indicatorului de vârstă** a pacienților cu hepatite pentru valorile anormale obținute în urma unor investigații și analize efectuate acestora.

2. Ipotezele de cercetare

Prezenta cercetare își propune verificarea veridicității a **6 ipoteze generale**, prima ipoteză având, la rândul ei, 5 ipoteze specifice.

Ipoteza generală 1:

Există diferențe semnificative în ceea ce privește valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților, în funcție de diagnosticul acestora cu hepatită de un anumit tip, precum și în funcție de forma acută sau cronică a hepatitei respective.

Ipoteze specifice:

- 1.1. Valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților cu VHB negativ și celor cu VHB pozitiv diferă semnificativ.*
- 1.2. Valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților cu VHB acută și celor cu VHB cronică diferă semnificativ.*
- 1.3. Valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților cu VHC negativ și celor cu VHC pozitiv diferă semnificativ.*
- 1.4. Valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților cu VHC acută și celor cu VHC cronică diferă semnificativ.*
- 1.5. Valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților cu VHD negativ și celor cu VHD pozitiv diferă semnificativ.*

Ipoteza generală 2:

Există relații pozitive semnificative între indicatorii referitori la structura ficatului pacienților diagnosticați cu hepatite, conform fibroscanului și examenului ecografic.

Ipoteza generală 3:

Există relații semnificative între valorile anumitor markeri tumorali, enzime și indici ai hemoleucogramei în cazul pacienților diagnosticați cu hepatite.

Ipoteza generală 4:

Există relații pozitive semnificative între valorile GGT și valorile referitoare la structura ficatului în cazul pacienților diagnosticați cu hepatite.

Ipoteza generală 5:

Valorile crescute ale AFP și ALT și scăderea PLT se corelează semnificativ cu riscul de apariție a carcinomului hepatic.

Ipoteza generală 6:

Vârsta reprezintă un bun predictor atât în diagnosticul anumitor tipuri de hepatite, cât și pentru valorile anormale obținute în urma unor investigații și analize efectuate pacienților cu hepatite.

3. Distribuția pacienților

Pentru realizarea prezentei teze, a fost monitorizată evoluția unui număr de 150 de pacienți diagnosticați cu hepatite, aceștia fiind împărțiți în următoarele 4 loturi:

- Pacienți cu hepatită B (VHB);
- Pacienți cu hepatită C (VHC);
- Pacienți cu hepatită B + C (VHB + VHC);
- Pacienți cu hepatită D (VHD), care nu poate exista decât în prezența hepatitei B.

Tabelele 1 - 53 și figurile 1 – 46 redau distribuția acestor pacienți în ceea ce privește următoarele aspecte: genul, vârsta, perioada de spitalizare, caracteristicile tipului de hepatită cu care sunt diagnosticați, structura ficatului investigată cu ajutorul fibroscanului și examenului ecografic, valorile anumitor markeri tumorali, enzime și indici ai hemoleucogramei determinate prin analizele de sânge, administrarea tratamentului și tipul de tratament administrat.

Tabelul 1. Incidența tipurilor de hepatită în rândul pacienților

	Frecvență	Procent
VHB	66	44,0%
VHC	31	20,7%
VHB + VHC	21	14,00%
VHD	32	21,3%
Total	150	100,0%

După cum se observă din tabelul de mai sus, cea mai mare incidență o au cazurile de hepatită B (44,00%), urmate de hepatita D (21,33%), hepatita C (20,67%), în timp ce incidența cazurilor de hepatită C +hepatita B este de doar 14,00%.

Incidența tipurilor de hepatita în rândul pacienților

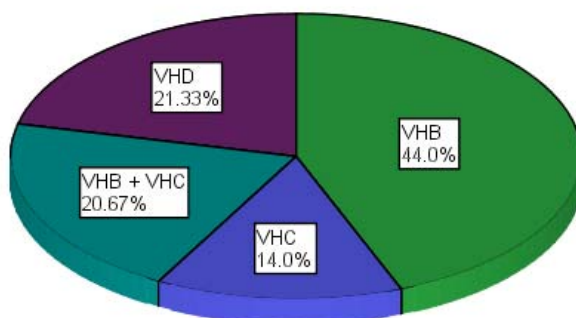


Figura 1. Incidența tipurilor de hepatită în rândul pacienților

Tabelul 2. Distribuția tuturor pacienților în funcție de gen

	Frecvență	Procent
Masculin	81	54,0%
Feminin	69	46,0%
Total	150	100,0%

Tabelul 3. Distribuția pacienților din cele 4 loturi în funcție de gen

	VHB		VHC		VHB + VHC		VHD	
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
Masculin	37	56,1%	9	42,9%	20	64,5%	15	46,9%
Feminin	29	43,9%	12	57,1%	11	35,5%	17	53,1%
Total	66	100,0%	21	100,0%	31	100,0%	32	100,0%

Deși la nivelul întregului grup de pacienți, distribuția pe gen este aproximativ echivalentă, există o incidență ridicată de infectare cu VHB + VHC în cazul bărbaților (64,5%) și cu VHC în cazul femeilor (57,1%).

Genul pacientilor

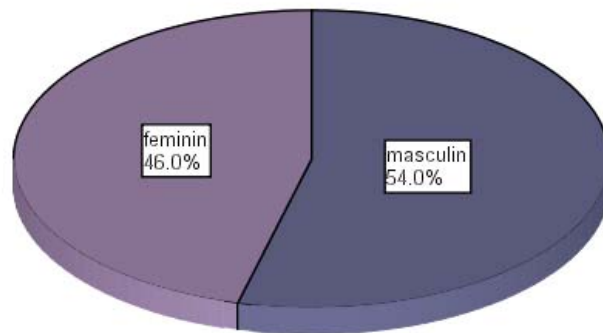


Figura 2. Distribuția tuturor pacienților în funcție de gen

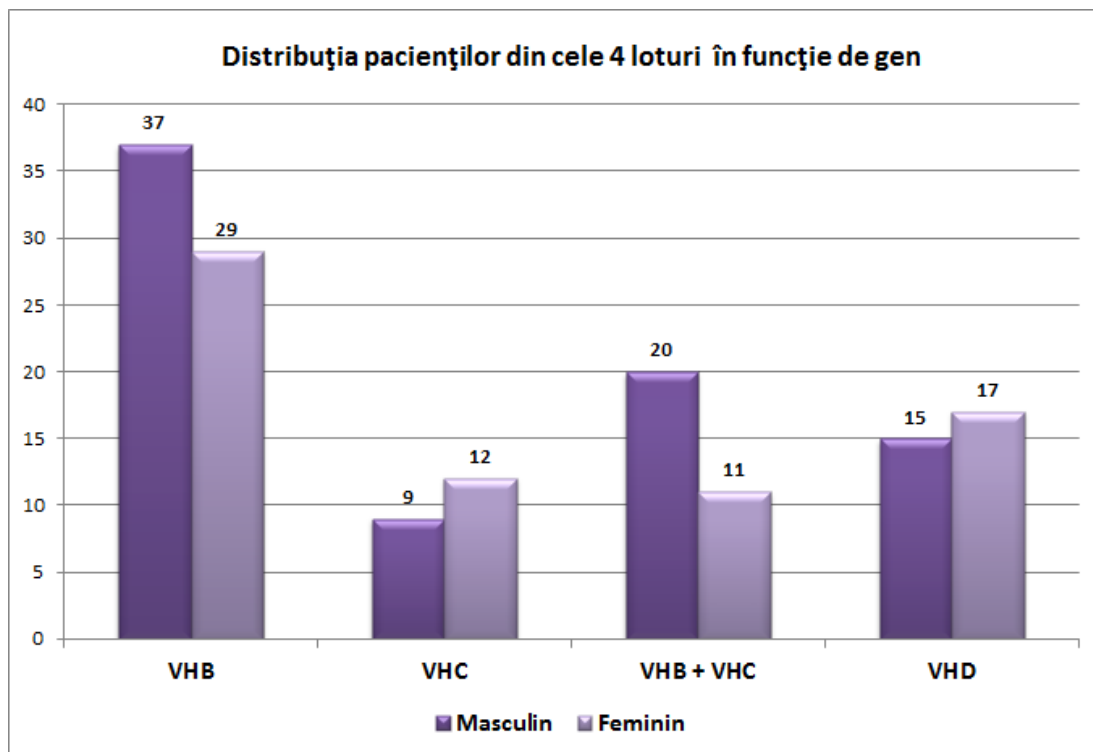


Figura 3. Distribuția pacienților din cele 4 loturi în funcție de gen

Tabelul 4. Distribuția tuturor pacienților în funcție de vârstă

	Frecvență	Procent
Sub 20 ani	1	0,7%
21-30 ani	14	9,3%
31-40 ani	22	14,7%
41-50 ani	36	24,0%
51-60 ani	45	30,0%
61-70 ani	26	17,3%
Peste 71 ani	6	4,0%
Total	150	100,0%

Tabelul 5. Distribuția pacienților din cele 4 loturi în funcție de vârstă

	VHB		VHC		VHB + VHC		VHD	
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
< 20 ani	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
21-30 ani	7	10,6%	1	4,8%	1	3,2%	5	15,6%
31-40 ani	18	27,3%	0	0,0%	2	6,5%	2	6,3%
41-50 ani	15	22,7%	7	33,3%	10	32,3%	4	12,5%
51-60 ani	16	24,2%	7	33,3%	6	19,4%	16	50,0%
61-70 ani	9	13,6%	5	23,8%	9	29,0%	3	9,4%
>71 ani	0	0,0%	1	4,8%	3	9,7%	2	6,3%
Total	66	100,0%	21	100,0%	31	100,0%	32	100,0%

La nivelul întregului grup de pacienți, cea mai mare incidență de infectare cu hepatite o au persoanele cu vârste cuprinse între 51-60 ani (30,0%). La nivelul celor 4 loturi de pacienți, VHB apare cel mai frecvent la grupa de vârstă 31-40 ani (27,3%); VHC la grupele de vârstă 41-50 ani (33,3%) și 51-60 ani (33,3%); VHB + VHC la grupa de vârstă 41-50 ani (32,3%) și VHD la grupa de vârstă 51-60 ani (50,0%).

Varsta pacientilor

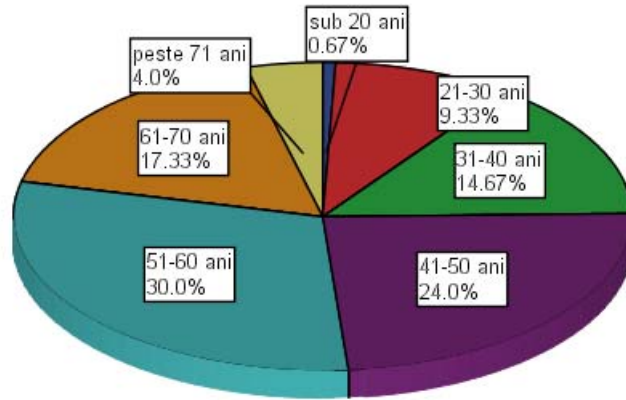


Figura 4. Distribuția tuturor pacienților în funcție de vârstă

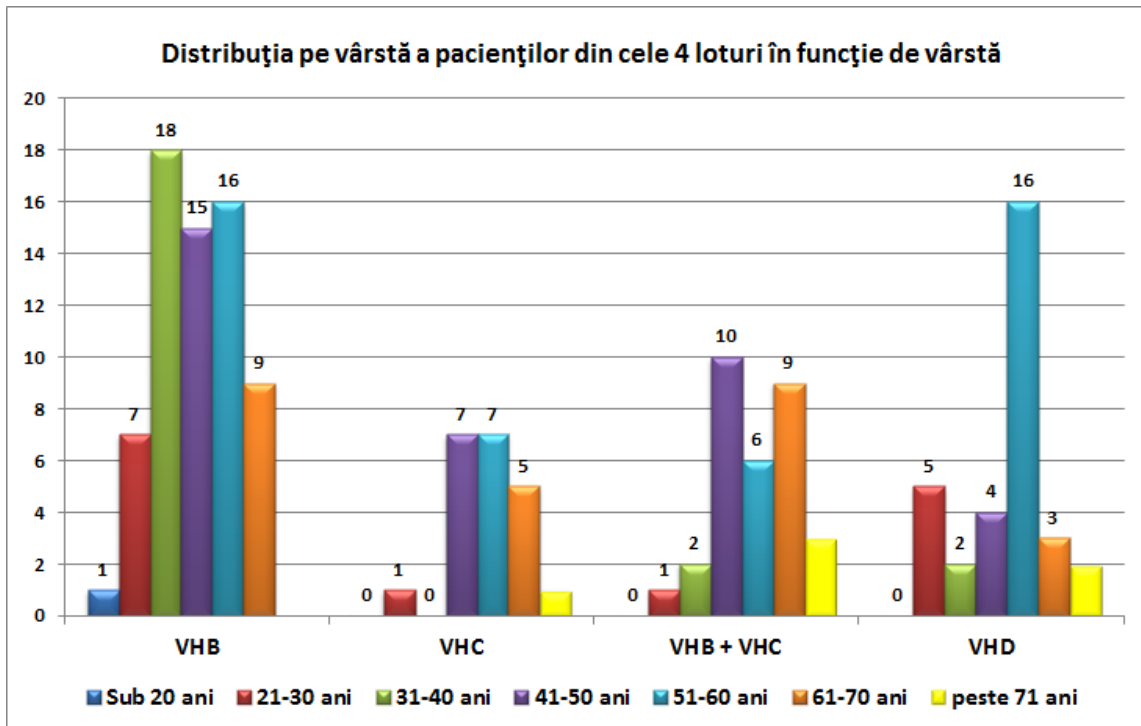


Figura 5. Distribuția pacienților din cele 4 loturi în funcție de vârstă

Tabelul 6. Distribuția tuturor pacienților în funcție de numărul de zile de spitalizare

	Frecvență	Procent
1-3 zile	79	52,7%
4-10 zile	55	36,7%
11-20 zile	15	10,0%
Peste 21 zile	1	0,7%
Total	150	100,0%

Tabelul 7. Distribuția pacienților din cele 4 loturi în funcție de numărul de zile de spitalizare

	VHB		VHC		VHB + VHC		VHD	
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
1-3 zile	35	53,0%	15	71,4%	6	19,4%	23	71,9%
4-10 zile	23	34,8%	3	14,3%	21	67,7%	8	25,0%
11-20 zile	8	12,1%	3	14,3%	3	9,7%	1	3,1%
Peste 21 zile	0	0,0%	0	0,0%	1	3,2%	0	0,0%
Total	66	100,0%	21	100,0%	31	100,0%	32	100,0%

La nivelul întregului grup de pacienți, majoritatea au avut o durată de spitalizare de 1-3 zile (52,7%). Aceeași durată de spitalizare a fost necesară și pentru majoritatea pacienților cu VHB (53,0%), pacienților cu VHC (71,4%) și pacienților cu VHD (71,9%). Singurii care fac excepție sunt pacienții din lotul VHB + VHC, a căror majoritate a necesitat o durată de spitalizare de 4-10 zile (67,7%). Tot în acest lot se încadrează și pacientul care a avut nevoie de durată maximă de spitalizare, de peste 21 de zile (3,2%).

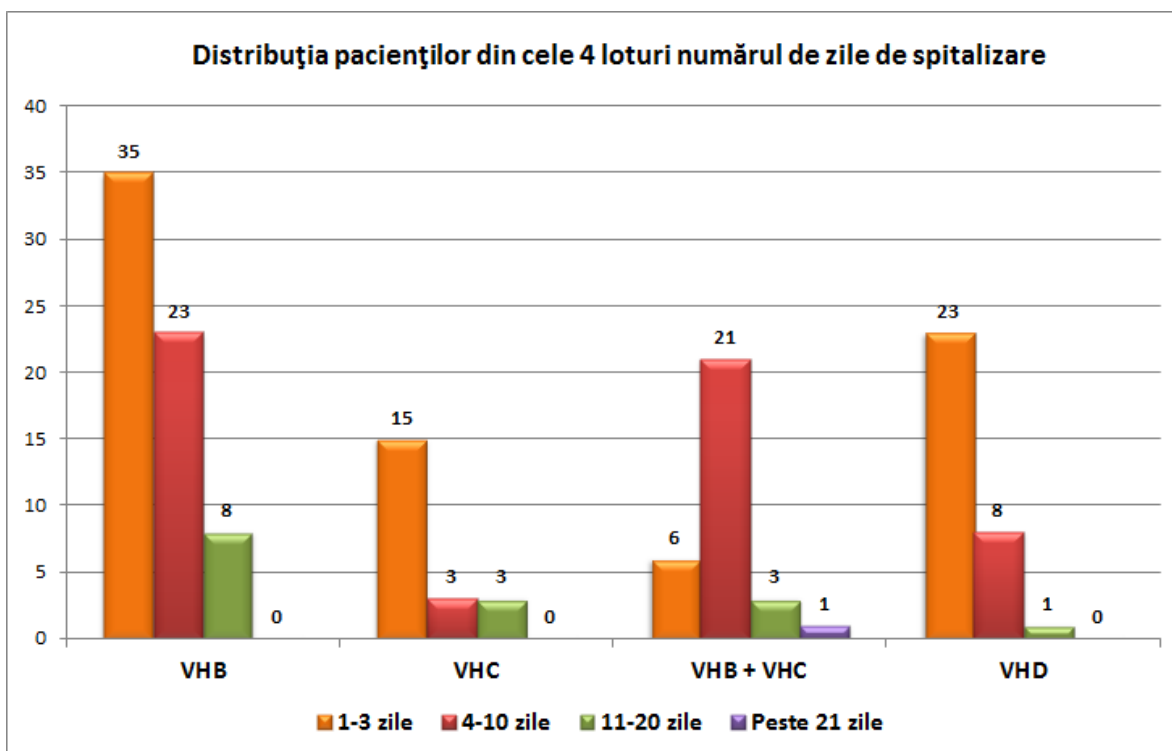


Figura 6. Distribuția pacienților din cele 4 loturi în funcție de numărul de zile de spitalizare

Tabelul 8. Cantitatea AgHBs la întregul grup de pacienți

	Frecvență	Procent
Mică	21	14,0%
Medie	6	4,0%
Mare	123	82,0%
Total	150	100,0%

Tabelul 9. Cantitatea AgHBs la pacienții din cele 4 loturi

	VHB		VHC		VHB + VHC		VHD	
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
Mică	0	0,0%	21	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Medie	4	6,1%	0	0,0%	2	6,5%	0	0,0%
Mare	62	93,9%	0	0,0%	29	93,5%	32	100,0%
Total	66	100,0%	21	100,0%	31	100,0%	32	100,0%

La nivelul întregului grup de pacienți, cantitatea antigenului de suprafață a virusului B (AgHBs) este mare în cazul majorității (82,0%).

Intrucât valorile crescute ale AgHBs dau diagnosticul de hepatită B, cantitatea acestui antigen este mare la pacienții din loturile afectate de acest tip de hepatită, respectiv: pacienții cu VHB (93,9%), pacienții cu VHB + VHC (93,5%) și pacienții cu VHD (100%). În schimb, nefiind un indicator al hepatitei C simple, neasociate cu B, cantitatea AgHBs este mică în cazul tuturor pacienților din lotul VHC.

Cantitatea antigenului de suprafața al virusului B (AgHBs)

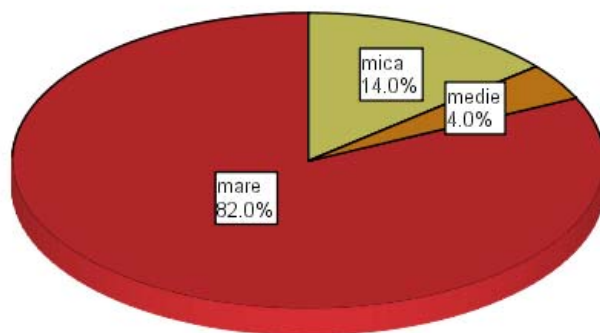


Figura 7. Cantitatea de AgHBs la întregul grup de pacienți

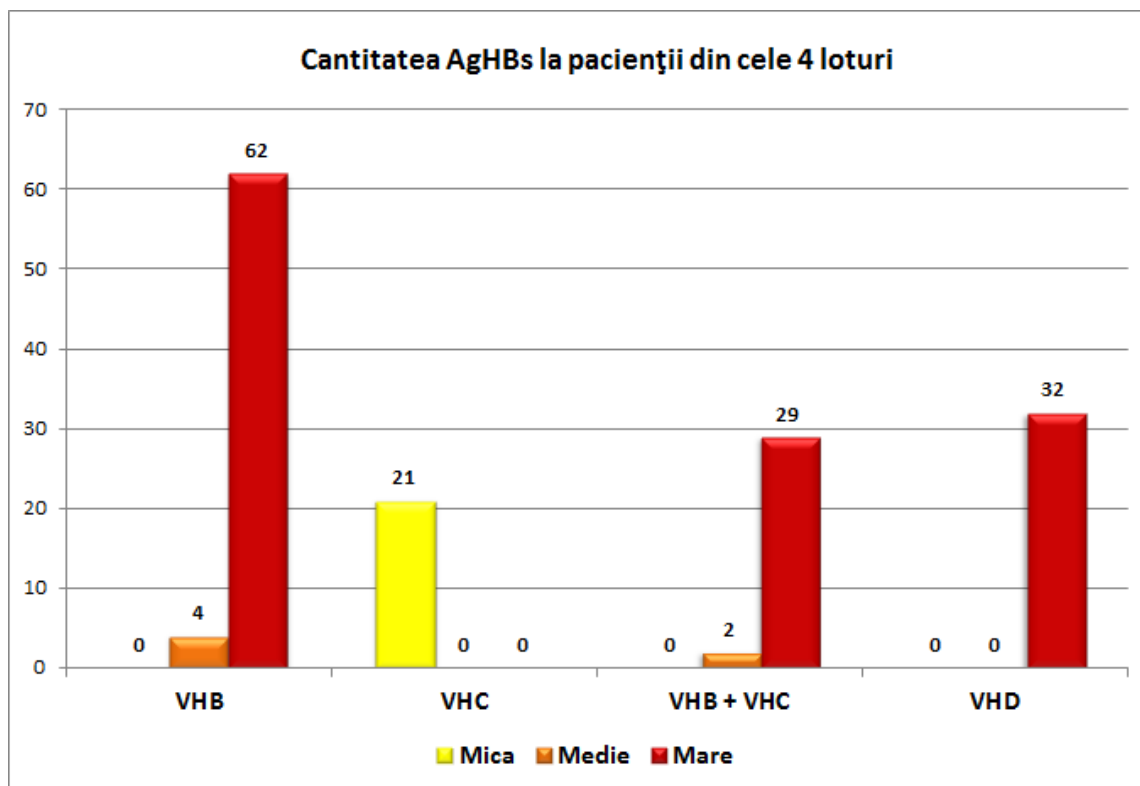


Figura 8. Cantitatea de AgHBs la pacienții din cele 4 loturi

Tabelul 10. Imunitatea împotriva virusului hepatitei B la întregul grup de pacienți

	Frecvență	Procent
Neimunizat	149	99,3%
Imunizat	1	0,7%
Total	150	100,0%

După cum se poate observa din tabelul de mai sus, 1 singur pacient este imunizat împotriva virusului hepatitei B, având anticorpi protectori anti-HBs. Pacientul respectiv face parte din lotul pacienților cu VHC.

Tabelul 11. Diagnostic hepatită B în funcție de AgHBs la întregul grup de pacienți

	Frecvență	Procent
Negativ	21	14,0%
Pozitiv	129	86,0%
Total	150	100,0%

După cum se poate observa din tabelul de mai sus, majoritatea pacienților (86,0%) au fost diagnosticați pozitiv cu hepatită B. Dintre aceștia, 66 au VHB (51,2%), 31 au VHB + VHC (24,0%) și 32 au VHD (24,8%).

Tabelul 12. Viremia hepatitei B la întregul grup de pacienți

	Frecvență	Procent
Nedectabilă	117	78,0%
Detectabilă	33	22,0%
Total	150	100,0%

După cum se poate observa din tabelul de mai sus, cantitatea de ADN a virusului hepatitei B în sânge (viremia hepatitei B) este nedectabilă în cazul majorității pacienților (78,0%).

Tabelul 13. Forme ale virusului hepatitei B la întregul grup de pacienți

	Frecvență	Procent
Nu e cazul	21	14,0%
Acută	33	22,0%
Cronică	96	64%
Total	150	100,0%

Tabelul 14. Forme ale virusului hepatitei B la pacienții din diferite loturi

	VHB		VHB + VHC		VHD	
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
Acută	20	30,3%	5	16,1%	8	25,0%
Cronică	46	69,7%	26	83,9%	24	75,0%
Total	66	100,0%	31	100,0%	32	100,0%

La nivelul întregului grup de pacienți, majoritatea suferă de o formă cronică a virusului hepatitei B (64%). Forma cronică a virusul hepatitei B afectează deopotrivă pacienții din loturile VHB (69,7%), VHB + VHC (83,9%) și VHD (75,0%).

Forme ale virusului hepatitei B, in functie de viremia acesteia

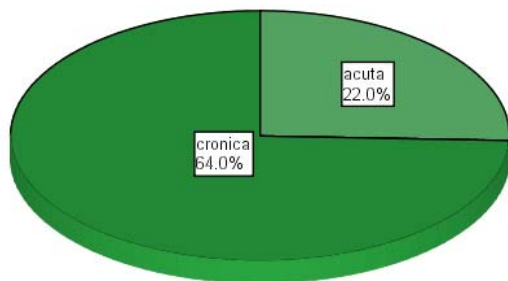


Figura 9. Forme ale virusului hepatitei B la întregul grup de pacienți

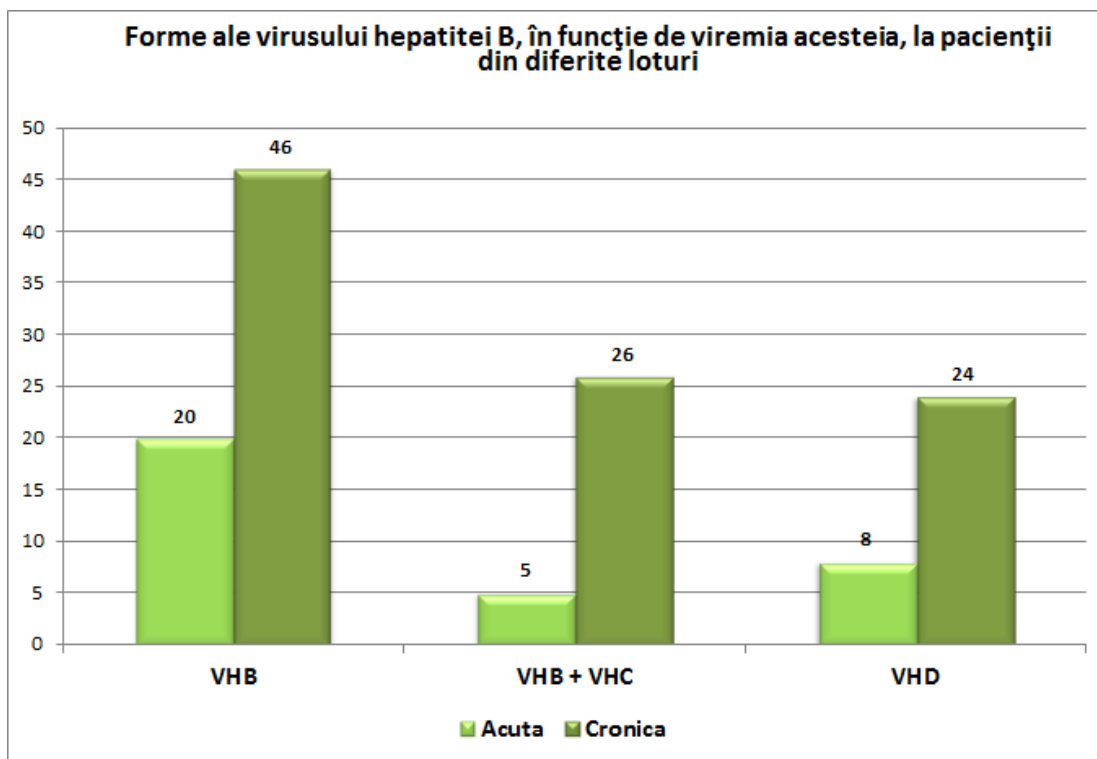


Figura 10. Forme ale virusului hepatitei B la pacienții din cele 4 loturi

Tabelul 15. Diagnostic hepatita C în funcție de anti-VHC la întregul grup de pacienți

	Frecvență	Procent
Negativ	98	65,3%
Pozitiv	52	34,7%
Total	150	100,0%

După cum se poate observa din tabelul de mai sus, majoritatea pacienților (65,3%) au fost diagnosticați negativ cu hepatită C. Dintre cei 34,7% care au fost totuși diagnosticați pozitiv cu hepatita C, 21 au VHC (40,4%) și 31 au VHB + VHC (59,6%).

Tabelul 16. Viremia hepatitei C la întregul grup de pacienți

	Frecvență	Procent
Nedectabilă	120	80,0%
Detectabilă	30	20,0%
Total	150	100,0%

După cum se poate observa din tabelul de mai sus, cantitatea de ARN a virusului hepatitei C în sânge (viremia hepatitei C) este nedectabilă în cazul majorității pacienților (80,0%).

Tabelul 17. Forme ale virusului hepatitei C la întregul grup de pacienți

	Frecvență	Procent
Nu e cazul	98	65,3%
Acută	30	20,0%
Cronică	22	14,7%
Total	150	100,0%

Tabelul 18. Forme ale virusului hepatitei C la pacienții din diferite loturi

	VHC		VHB + VHC	
	Frecvență	Procent	Frecvență	Procent
Acută	10	47,6%	20	64,5%
Cronică	11	52,4%	11	35,5%
Total	21	100,0%	31	100,0%

La nivelul întregului grup de pacienți, cei mai mulți suferă de o formă acută a virusului hepatitei C (20,0%), spre diferență de virusul hepatitei B care s-a regăsit preponderent într-o formă cronică. La nivelul loturilor infectate cu hepatita C, lucrurile stau diferit: în timp ce majoritatea pacienților din lotul VHC (52,4%) au o formă cronică a virusului, majoritatea pacienților din lotul VHB + VHC (64,5%) au o formă acută a virusului

III. Concluzii finale

Prezenta cercetare a avut ca și scop monitorizarea evoluției pacienților diagnosticați cu diferite tipuri de hepatite, cu ajutorul fibroscanului, examenului ecografic și diferitelor analize de sânge, pentru a determina factorii de risc de apariție a cancerului hepatic.

S-a pornit de la premisa că ar exista diferențe semnificative în ceea ce privește valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților, în funcție de diagnosticul acestora cu hepatită de un anumit tip, precum și în funcție de forma acută sau cronică a hepatitei respective. Alte premise au vizat existența unor interdependențe pozitive semnificative statistic între indicatorii referitori la structura ficatului pacienților și între valorile anumitor markeri tumorali, enzime și indici ai hemoleucogramei pacienților diagnosticați cu hepatite.

De asemenea, s-a presupus că valorile crescute ale AFP și ALT și scăderea PLT se corelează semnificativ cu riscul de apariție a carcinomului hepatic și că vârsta pacienților reprezintă un bun predictor atât în diagnosticul anumitor tipuri de hepatite, cât și pentru valorile anormale obținute în urma unor investigații și analize efectuate acestora.

Astfel, au fost formulate 6 ipoteze generale de cercetare, prima ipoteză având, la rândul ei, câte 5 ipoteze specifice.

Pentru verificarea ipotezelor formulate, am colectat date referitoare la gen, vârstă, perioadă de spitalizare, caracteristici ale tipului de hepatită, structură a ficatului, valori ale anumitor markeri tumorali, enzime și indici ai hemoleucogramei și tratament administrat, de la un număr de 150 de pacienți, diagnosticați cu 4 tipuri de hepatite, după cum urmează: pacienți cu hepatita B (lotul 1 VHB), pacienți cu hepatita C (lotul 2 VHC), pacienți cu hepatită B + C (lotul 3 VHB + VHC) și pacienți cu hepatită D (lotul 4 VHD).

Datele colectate de la acestea au fost codate, analizate, prelucrate și interpretate cu ajutorul programului S.P.S.S.

Analizând frecvența datelor colectate de la cei 150 de pacienți, observăm că:

- Incidența **tipurilor de hepatită** în rândul pacienților este: 44,0% VHB, 21,3% VHD, 20,7% VHB + VHC și 14,0% VHC;
- Distribuția pacienților pe **gen**: 54,% gen masculin și 46,0% gen feminin; lotul cu cei mai mulți bărbați: VHB + VHC - 64,5%; lotul cu cele mai multe femei: VHC – 57,1%;
- Cea mai afectată **grupă de vârstă** la nivelul întregului grup de pacienți: grupa 51-60 ani (30,0%); VHB are cea mai mare incidență la pacienții de 31-40 ani (27,3%); VHC la pacienții de 41-50 ani (33,3%) și de 51-60 ani (33,3%); VHB și VHC la pacienții de 41-50 ani (32,3%) și VHD la pacienții de 51-60 ani (50,0%);
- Cei mai mulți pacienți din întregul grup studiat (52,7%) au fost **spitalizați** 1-3 zile; perioada de spitalizare de 1-3 zile s-a aplicat și majorității pacienților din loturile: VHB

(53,0%), VHC (71,4%) și VHD (71,9%); majoritatea pacienților din lotul VHB + VHC (67,7%) au fost spitalizați pe o perioadă de 4-10 zile;

- Majoritatea pacienților din întregul grup studiat (82,0%) prezintă o cantitate mare de **AgHBs**; cantitatea mare a antigenului este prezentă la toate loturile cu hepatită B, simplă sau asociată, respectiv: VHB (93,9%), VHB + VHC (93,5%) și VHD (100%); la lotul VHC cantitatea AgHBs este mică în toate cazurile (100,0%);
- Dintre cei 129 de pacienți diagnosticați cu virusul hepatitei B, simple sau asociate, 51,2% au VHB, 24,0% au VHB + VHC și 24,8% au VHD;
- 99,3% din întregul grup de pacienți nu au anticorpi protectori **anti-HBs**; 1 singur pacient (0,7%) este imunizat împotriva virusului hepatitei B, acesta făcând parte din lotul VHC;
- 78% din întregul grup de pacienți au o **viremie nedectabilă a hepatitei B**; la nivelul loturilor afectate de hepatita B, majoritatea suferă de o **formă cronică**, astfel: 69,7% din lotul VHB, 83,9% din lotul VHB + VHC și 75,0% din lotul VHD;
- Dintre cei 52 de pacienți diagnosticați cu virusul hepatitei C, simple sau asociate, 40,4% au VHC, și 59,6% au VHB + VHC;
- 80,0% din întregul grup de pacienți au o **viremie nedectabilă a hepatitei C**; la nivelul loturilor afectate de hepatita C, majoritatea suferă de o **formă: cronică**, în cazul a 52,4% din lotul VHC și **acută**, în cazul a 64,5% din lotul VHB + VHC;
- **Gradul fibrozei hepatice** diagnosticat cu fibroscan este F1 pentru 37,3% din pacienți și F4 pentru 33,3% din pacienți; la nivelul loturilor: 48,5% din lotul au grad F1; 47,6% din lotul VHC au grad F4; 51,6% din lotul VHB + VHC au grad F1 și 53,1% din lotul VHD au grad F4;
- 66,7% din toți pacienții nu prezintă un **ficat cirotic**, de grad F4 la fibroscan; acest lucru este valabil și pentru majoritatea pacienților din loturile VHB (75,8%), VHC (52,4%) și VHB + VHC (77,4%); în schimb majoritatea pacienților din lotul VHD (53,1%) prezintă un ficat cirotic;
- 57,3% din toți pacienții prezintă un **contur regulat al ficatului**, observat la examenul ecografic; acest lucru este valabil și pentru majoritatea pacienților din loturile VHB (69,7%) și VHB + VHC (67,7%); în schimb majoritatea pacienților din loturile VHC (52,4%) și VHD (71,9%) prezintă un contur neregulat al ficatului;

- **Aspectul ficatului** observat la examenul ecografic este caracterizat de o ecostructură granulară, neomogenă pentru majoritatea pacienților din întregul grup studiat (41,3%); acest aspect este caracteristic și pentru majoritatea pacienților din loturile VHB (45,5%) și VHB + VHC (48,4%); în schimb, majoritatea pacienților din loturile VHC (42,9%) și VHD (59,4%) au un ficat cu multiple formațiuni nodulare / noduli regenerativi;
- La examenul ecografic, nu au fost observat **formațiuni tumorale** nici la majoritatea pacienților din întregul grup (96,0%), nici la majoritatea celor din cele 4 loturi; cea mai mare incidență a formațiunilor tumorale este la pacienții din lotul VHD (12,5%);
- **Markerul tumoral AFP** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (82,0%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute AFP este la pacienții din loturile VHC (33,3%) și VHB + VHC (29,0%);
- **Markerul tumoral CEA** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (74,0%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute CEA este la pacienții din loturile VHC (47,6%) și VHD (31,3%);
- **Markerul tumoral CA 19-9** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (94,0%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute CA 19-9 este la pacienții din lotul VHD (12,5%);
- **Markerul tumoral CA 15-3** are valori normale pentru majoritatea pacienților, atât la nivelul întregului grup studiat (97,3%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute CA 15-3 este la pacienții din lotul VHB + VHC (6,5%);
- **Valorile ALT / TGP** sunt normale pentru majoritatea pacienților din întregul grup studiat (56,7%); aceste valori normale sunt valabile și pentru majoritatea pacienților din loturile VHB (75,8%) și VHC (61,9%); în schimb, majoritatea pacienților din loturile VHB + VHC (61,3%) și VHD (68,8 %) prezintă valori crescute ale ALT /TGP;
- Majoritatea pacienților din întregul grup studiat (60,7%) prezintă valori crescute ale **AST / TGO** (56,7%); valorile crescute AST sunt specifice și majorității pacienților din loturile VHC (52,4%), VHB + VHC (67,7%) și VHD (84,4%); doar majoritatea pacienților din lotul VHB (51,5%) prezintă valori normale ale AST / TGO;

- **Valorile GGT** sunt normale atât pentru majoritatea pacienților din întregul grup studiat (62,0%), cât și la nivelul celor 4 loturi; cea mai mare incidență a valorilor crescute GGT este la pacienții din lotul VHC (47,6%);
- **Valorile PLT** sunt normale pentru majoritatea pacienților din întregul grup studiat (64,0%); aceste valori normale sunt valabile și pentru majoritatea pacienților din loturile VHB (78,8%) și VHC (71,4%); în schimb, majoritatea pacienților din loturile VHB + VHC (54,8%) și VHD (53,1%) prezintă valori scăzute ale PLT;
- **Valorile HGB** sunt normale pentru majoritatea pacienților din întregul grup studiat (54,0%); aceste valori normale sunt valabile și pentru majoritatea pacienților din loturile VHB (56,1%), VHC (61,9%) și VHD (71,9%); în schimb, majoritatea pacienților din lotul VHB + VHC (74,2%) prezintă valori scăzute ale HGB;
- Deși la nivelul întregului grup, 56,7% din pacienți nu au primit **tratament antiviral**, la nivelul loturilor, majoritatea pacienților din loturile VHC (52,4%) și VHB + VHC (58,1%) au primit tratament;
- Dintre cei 65 de pacienți cărora li s-a administrat un tip de tratament, 52,3% au fost tratați cu interferon (pacienții din toate loturile), 38,4% cu entecavir (îndeosebi pacienții din loturile VHB și VHD) și 9,3% cu interferon și ribavirină (pacienții din lotul VHC).

Rezultatele cercetării au fost surprinzătoare, în sensul în care s-au confirmat, fie parțial, fie în totalitate, toate cele 6 ipoteze de cercetare.

Referitor la **prima ipoteză generală**, „*Există diferențe semnificative în ceea ce privește valorile rezultate în urma investigațiilor și analizelor efectuate pacienților, în funcție de diagnosticul acestora cu hepatită de un anumit tip, precum și în funcție de forma acută sau cronică a hepatitei respective*”, aceasta a cuprins cinci ipoteze specifice referitoare la criteriile de împărțire a subgrupurilor în funcție de tipul și forma hepatitei cu care sunt diagnosticați pacienții, respectiv: diagnosticul cu VHB, forma acută sau cronică a VHB, diagnosticul cu VHC, forma acută sau cronică a VHC și diagnosticul cu VHD.

În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat **diferențe semnificative în ceea ce privește indicatorii referitori la structura ficatului** (*gradul fibrozei, ficatul cirotic, conturul ficatului și aspectul ficatului*), **valorile markerilor tumorali** (*AFP și CA 19-9*), **valorile enzimelor** (*ALT / TGP, AST / TGO și GGT*), **valorile indicilor hemoleucogramei** (*PLT și HGB*) și **administrarea tratamentului**, doar în funcție de **diagnosticul acestora cu VHC sau VHD și în funcție de**

forma acută sau cronică VHB și VHC, ceea ce a dus la confirmarea primei ipoteze generale de cercetare. De asemenea, s-a constatat că subgrupurile care prezintă valori anormale ale rezultatelor investigațiilor și analizelor sunt: pacienții cu VHC pozitiv, pacienții cu VHD pozitiv și pacienții diagnosticați cu forme cronice ale VHB sau VHC, comparativ cu celelalte subgrupuri.

Referitor la **cea de-a doua ipoteză generală**, „*Există relații pozitive semnificative între indicatorii referitori la structura ficatului pacienților diagnosticați cu hepatite, conform fibroscanului și examenului ecografic*”, aceasta a urmărit evidențierea unor interdependențe pozitive semnificative statistic între: *gradul de fibroză hepatică, ficatul cirotic, conturul ficatului și existența formațiunilor tumorale la nivelul ficatului*. În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat **corelații între toți cei 4 indicatori analizați, ceea ce a dus la confirmarea celei de-a doua ipoteze generale de cercetare.**

Referitor la **cea de-a treia ipoteză generală**, „*Există relații semnificative între valorile anumitor markeri tumorali, enzime și indici ai hemoleucogramei în cazul pacienților diagnosticați cu hepatite*.”, aceasta a urmărit evidențierea unor interdependențe pozitive sau negative, semnificative statistic, între valorile analizelor: *AFP, CEA, CA 19-9, CA 15-3, ALT, AST, GGT, PLT și HGB*. În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat **următoarele corelații: pozitive între ALT, AST, GGT și HCB și negative între AFP și PLT, ALT și PLT și între AST și PLT, ceea ce a dus la confirmarea celei de-a treia ipoteze generale de cercetare.**

Referitor la **cea de-a patra ipoteză generală**, „*Există relații pozitive semnificative între valorile GGT și valorile referitoare la structura ficatului în cazul pacienților diagnosticați cu hepatite*”, aceasta a urmărit evidențierea unor relații pozitive semnificative statistic între *valorile GGT și fiecare dintre indicatorii gradul de fibroză hepatică, ficatul cirotic, conturul ficatului și existența formațiunilor tumorale la nivelul ficatului*. În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat **corelații pozitive între GGT și indicatorii gradul fibrozei hepatice și ficatul cirotic, ceea ce a dus la confirmarea celei de-a patra ipoteze generale de cercetare.**

Referitor la **cea de-a cincea ipoteză generală**, „*Valorile crescute ale AFP și ALT și scăderea PLT se corelează semnificativ cu riscul de apariție a carcinomului hepatic*”, aceasta a urmărit

evidențierea unor relații semnificative statistic între valorile AFP, ALT și PLT și valorile indicatorilor carcinomului hepatic (gradul de fibroză hepatică, ficatul cirotic, conturul ficatului și existența formațiunilor tumorale la nivelul ficatului, CEA, CA 19-9, CA 15-3). În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat următoarele **corelații: pozitive între AFP și indicatorii gradului fibrozei hepatice și conturul ficatului; pozitive între ALT și gradul fibrozei hepatice și negative între PLT și indicatorii gradului fibrozei hepatice, ficatul cirotic și conturul ficatului.** Corelarea valorilor crescute ale AFP și ALT și scăzute ale PLT cu indicatorii carcinomului hepatic referitori la structura ficatului, a dus la **confirmarea celei de-a cincea ipoteze de cercetare.**

Referitor la **cea de-a șasea ipoteză generală**, „Vârsta reprezintă un bun predictor atât în diagnosticul anumitor tipuri de hepatite, cât și pentru valorile anormale obținute în urma unor investigații și analize efectuate pacienților cu hepatite”, aceasta a urmărit evidențierea unor relații semnificative statistic între vârsta pacienților și toți indicatorii de diagnostic al hepatitelor și de rezultate ale investigațiilor și analizelor efectuate. În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat că **vârsta pacienților reprezintă un bun predictor pentru: diagnosticul cu hepatita**

BIBLIOGRAFIE

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P, Estimating the world cancer burden: Globocan 2008, *Int J Cancer* 2001; 94: 153 – 156.
2. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States, *N Engl J Med* 1999; 340: 745 – 750.
3. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 27: 273-
4. Acalovschi Monica, Sporea I: Cancerul hepatocelular. *Gastroenterologie și Hepatologie. Actualitati* 2003, Ed. Medicala Bucuresti 2003: 795-82312.
5. Fattovich G et al. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology* 2007; 127: S35-S50
6. Grigorescu M: Tumorile hepatice maligne primitive. *Tratat de Hepatologie. Subredactia Grigorescu M*, Ed. Medicala Nationala Bucuresti 2004: 778-812
7. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430
8. Ciurea T - Hepatite cronice virale. In: *Hepatologie clinica*, sub redactia P.Ciurea, T. Ciurea, Ed. Medicala Universitara Craiova, 2000, pag.203-237
9. Ionita A.- Hepatitele cronice. In: *Tratat de Medicina Interna*, vol.3, Bolile digestive, hepatice si pancreatice, sub redactia L. Gherasim, Ed. Medicala, Bucuresti, 1999, pag.765-830.
10. L. Domnișoru: *Compendiu de Medicină internă*, Editura științifică, București, 2007
11. Buligescu L - Hepatita cronica. In: *Tratat de Hepatogastroenterologie*, vol.2, Ed. Medicala. AMALTEA, Bucuresti, 2005 pag.384-434
12. Hashem B, El Serag. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Digestive Disease Week, Sesion Handout Book*, 2006: 302-303
13. Weinberg MS, Gunn RA, Mast EE, Greshmi Ginsberg M – Preventing transmission of hepatitis B . Virus from people with chronic infection *Am J Prev Med*, 2001; 20: 272-276
14. Lok AS; MC Mohon BJ – Chronic hepatitis B *Hepatology*, 2001; 34: 1225-1241
15. Yang HI et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *Engl Med* 2002; 347: 168-74
16. Alter HJ, Seeff LB – Recovery, Persistence and sequelae in hepatitis C virus infection a prospective on 17. long term outcome. *Seminars in Liver Disease*, 2000; 20(1): 17-35.
17. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus HCV infection and HCV – related chronic disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1998, 47: 1- 39
18. Laner GM, Welker BD – Hepatitis virus C infection *New England Journal of Medicine*, 2001; 345: 41-52