

ویژگیهای اپیدمیولوژیک سرطان کبد در ایران

(باضمام آمار ۱۰ ساله دانشکده پزشکی پهلوی دانشگاه تهران)

دکتر رضا جمالیان ، دکتر ایرج کریمی ، دکتر محمد حسین نصیرزاده

مقدمه

دو بیماری که مبتلی به کلانژیوکارسینوما بودند یکی ۳۶ ساله مذکر، ساکن و متولد تهران و دومی ۴۴ ساله مذکر، ساکن و متولد تبریز بود .

کبد هدف شایعی برای متاستاز سرطانهای دستگاه گوارش و سایر احشاء می باشد ، مشخصات گروههای سنی و جنسی ۲۸ بیماری که دچار سرطان ثانویه کبد (متاستاز آدنوکارسینوم) شده بودند در جدول شماره ۳ خلاصه شده است :

جدول شماره ۱ - مشخصات آناتومی پاتولوژیک بیماران مبتلی به سرطان کبد در دانشکده پزشکی پهلوی دانشگاه تهران (۱۳۴۴-۵۳)

سرطان کبد در ایران مانند اکثر نقاط جهان بیماری نادری است ولی از آنجائیکه روشهای جدید تشخیص (رادیواسکن و جستجوی آلفا فتوپروتئین) و نتایج درخشان جراحی (۵-۴) سیما بیماری را دگرگون نموده و بعلاوه در بین بیماران ایرانی توزیع سنی ، جنسی و بعضی معیارهای اپیدمیولوژیک ، تفاوتی چشمگیری با آمارهای جهانی دارد و در اتیولوژی این سرطان نکات فوق العاده جالبی مطرح میشود که به درک صحیح تر سرطان شناسی کمک میکنند ، بحث درباره این بیماری بدخیم ضروری بنظر میرسد .

وسایل و روش تحقیق

این مطالعه بطریق RETROSPECTIVE انجام گرفت . برای این منظور کایه پرونده هائی که تحت عنوان سرطان کبد در آرشیو پزشکی دانشکده پزشکی پهلوی دانشگاه تهران جمع - آوری شده بود ، انتخاب گردید . و تنها آنهائی که جواب آناتومی پاتولوژیک مثبت از نقطه نظر سرطان داشتند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند .

از سال ۱۳۴۴ تا ۱۳۵۳ جمعاً ۶۰ بیمار با تشخیص سرطان کبد در بیمارستان این دانشکده بستری بوده اند که مشخصات سلولی آنها در جدول شماره ۱ خلاصه شده است : مشخصات گروههای سنی و جنسی افراد مبتلی به هپاتوکارسینوما - که شایعترین نوع سرطان اولیه کبد است - در بین بیماران مورد مطالعه ما ، در جدول شماره ۲ آمده است .

تعداد مبتلایان	نوع سلول سرطان
۲۰ مورد	هپاتوکارسینوم
۲ »	کلانژیوکارسینوم
۲۸ »	متاستاز آدنوکارسینوم
۲ »	متاستاز ملانوم بدخیم
۱ »	نوروبلاستوم
۱ »	متاستاز سرطان اسپینوسلولر
۱ »	سرطان ریه
۱ »	کارسینوم انفیلتران
۴ »	کارسینوم آناپلاستیک
۶۰ مورد	جمع

توزیع بیماران برحسب شهرهای ایران به ترتیب زیر بود:

تهران ۵ مورد، اردبیل ۴ مورد، رشت و محلات ۳ مورد، ساوه، ملایر، همدان، شامرو، قزوین، زنجان و یزد ۲ بیمار و بقیه بیماران هر یک ساکن یکی از شهرستانهای ایران بودند.

در سابقه ۳/۳۳٪ بیماران وجود ایکتر قید شده است. وضع تغذیه یکی از بیماران خوب و یکی بد ذکر شده از عادات و وضع تغذیه بقیه بیماران اطلاعی در پروندهها منعکس نشده بود. الکلیسم مزمن در سابقه ۲ نفر از بیماران وجود داشته است.

بحث

انسدانسی سرطان اولیه سلولهای کبدی در نقاط مختلف جهان نوسانات شدیدی را نشان میدهد. این سرطان در بعضی از نقاط جهان مانند آمریکا و اروپا بسیار نادر است در حالی که در شرق آسیا و مناطقی از آفریقا شایعترین سرطان انسانی و عامل بزرگترین تعداد مرگ و میر، بر اثر ضایعات برخی است (۱۴-۱) .

در ایران سرطان اولیه کبد نادر است. در بین ۴۰۶۹۰ مورد شناخته شده سرطان در سال ۱۳۱۸-۵۱ در دانشکده پزشکی و آزمایشگاههای تهران مطابق گزارش حبیبی، ۲۰۴ مورد سرطان کبد و مجاری صفراوی در مردان (۹/۰٪ کلیه سرطانها) و ۱۲۱ مورد سرطان در خانمها (۶۸/۰٪ کلیه سرطانها) وجود داشته که با مجموع ۳۲۵ مورد که تراز ۱٪ کلیه سرطانها (یا ۷۹/۰٪ را در ایران تشکیل میدهد (۱۶). هاریسون، سرطان اولیه سلولهای کبد را ۲ تا ۴ بار در مردها شایعتر از خانمها معرفی میکند (۶) و نلسون این سرطان را در پسرها خیلی شایعتر از دخترها میداند (۱۱). در آذر ۱۰ سالهها در برابر ۹ زن وجود دارد در صورتیکه در آمار حبیبی در یک گروه بسیار بزرگ، سرطان در مردان ایران تقریباً ۲ برابر شایعتر از زنان ایران است. مطابق شکل شماره ۱ در خانمهای آمریکا در فاصله سائهای ۱۹۳۰-۶۰ از شیوع سرطان دهانه رحم، معدوم و کبد کاسته شده است (۱۵). در حالی که منابع دیگر گزارش میدهند که سرطان کبد در آمریکا در حال ازدیاد است (۹).

در اولین بررسی اپیدمیولوژیک سرطان در آمریکا در سال ۱۹۴۷، انسدانسی سرطان کبد و مجاری صفراوی برابر ۸/۳۴ درصد هزار نفر از جمعیت آمریکا بود که در مردان سفید ۷/۲، در خانمهای سفید پوست ۸/۶، در مردان سیاهپوست ۶/۷ و در خانمهای سیاهپوست ۴/۷ درصد هزار گزارش شده بود (۱).

در لوس آنجلس پروالانسی بیماری در ژاپنیها و فیلیپینیها بیشتر از آمریکائیها است.

بنابر عقیده آکرمن دهه‌های هشتم و نهم عمر اوج شیوع این سرطان است. در حالی که در بین بهاران مورد مطالعه‌ها = در دهه‌های چهارم و پنجم = عمر این سرطان از بقیه دهه‌های عمر شایعتر است.

در نقاطی از آفریقا و آسیا که این بیماری بسیار

جدول شماره ۲- مشخصات گروههای سنی و جنسی بیماران مبتلی به هپاتو کارسینوما در دانشکده پزشکی پهلوی دانشگاه تهران (۱۳۵۳ - ۱۳۴۴).

سن	مرد	زن
۱-۱۰ ساله	۰	۰
۱۱-۲۰ »	۰	۱
۲۱-۳۰ »	۰	۱
۳۱-۴۰ »	۱	۲
۴۱-۵۰ »	۵	۲
۵۱-۶۰ »	۴	۳
۶۱-۷۰ »	۱	۰
جمع	۱۱	۹

جدول شماره ۳- مشخصات گروههای سنی و جنسی بیماران مبتلی به متاستاز آدنو کارسینوم در دانشکده پزشکی پهلوی دانشگاه تهران (۱۳۴۴ - ۵۳)

سن	مرد	زن
۱-۱۰ ساله	۰	۰
۱۱-۲۰ »	۰	۰
۲۱-۳۰ »	۲	۱
۳۱-۴۰ »	۲	۱
۴۱-۵۰ »	۶	۵
۵۱-۶۰ »	۴	۳
۶۱-۷۰ »	۱	۱
۷۱-۸۰ »	۳	۰
جمع	۱۷	۱۱

مشخصات سایر بیمارانی که دچار متاستاز کبدی سایر سرطانها بودند عبارتند از:

یک خانم ۵۰ ساله ساکن تهران مبتلی به متاستاز اپیتلیوما- اسپینوسولر. یک پسر ۳ ساله ساکن تهران مبتلی به متاستاز نوروبلاستوم. یک خانم ۴۵ ساله ساکن محلات و یک آقای ۵۴ ساله ساکن رشت بعلت متاستاز ملانوم بدخیم و بالاخره یک آقای ۴۸ ساله دچار متاستاز اپیتلیوما ریه بود.

در سابقه ۳ نفر از بیماران بنوع بیماری زمینه‌ای سروز، فیروز و سروز پست نکروتیک وجود داشت.

هیچ کدام از بیماران سابقه سنگ مجاری صفراوی و کیسه صفرا نداشتند.

می باشد و هیپاتوما در اطفال در سن ۶-۵ سالگی شایعتر از سایر سنین عمراست (۱۱) .
 عواملی که در ایجاد سرطان کبد موثر شناخته شده اند

- **سیروز** : سرطان اولیه کبد اغلب همراه با سیروز دیده میشود و این سیروز پست نکروتیک یا پست هپاتیک است و پیدایش سرطان اولیه سلولهای کبد در زمینه سیروز قمر غذایی، یافته شایعی نیست (۱) .

درین مبتلایان به سرطان کبد در افراد قبایل بانتو همگامی سرطان کبد و سیروز نشان داده شده ولی در اتیوپی ۱۶۷ بیمار مبتلی به سرطان کبد در بین افراد قبایل بانتو در ۴۷٪ موارد اثری از سیروز نبود (۱) .

در آمریکا و در نقاطی از جهان که انسیدانس سرطان کبد کم است ۵٪ و در بعضی از نقاط جهان مثل آفریقا تا ۶۰٪ از افراد مبتلی به سیروز، دچار سرطان کبد میشوند (۲) .
 کروب معتقد است که ۲۰٪ از سیروزهای ما کروندولر تبدیل به سرطان اولیه سلولهای کبدی میشوند (۹) .

سیروز پیگمانتر یک پیش آهنگ سرطان کبد است و در مردها خیلی شایعتر از خانهاست (۲) . همراه ۷۵٪ از هیپاتو کارسینوما و ۵۰-۲۰٪ از کلانژیو کارسینوماها ، سیروز کبدی موجود است و هیپاتوماها در ۱۵-۱۰٪ سیروزهای پست نکروتیک و همو کروماتوز مشاهده میشود (۶) .

آکرمن معتقد است که ۸۰٪ هیپاتو کارسینوما و ۳۰٪ کلانژیو کارسینوما در زمینه سیروز کبدی پدید میشوند (۱) .

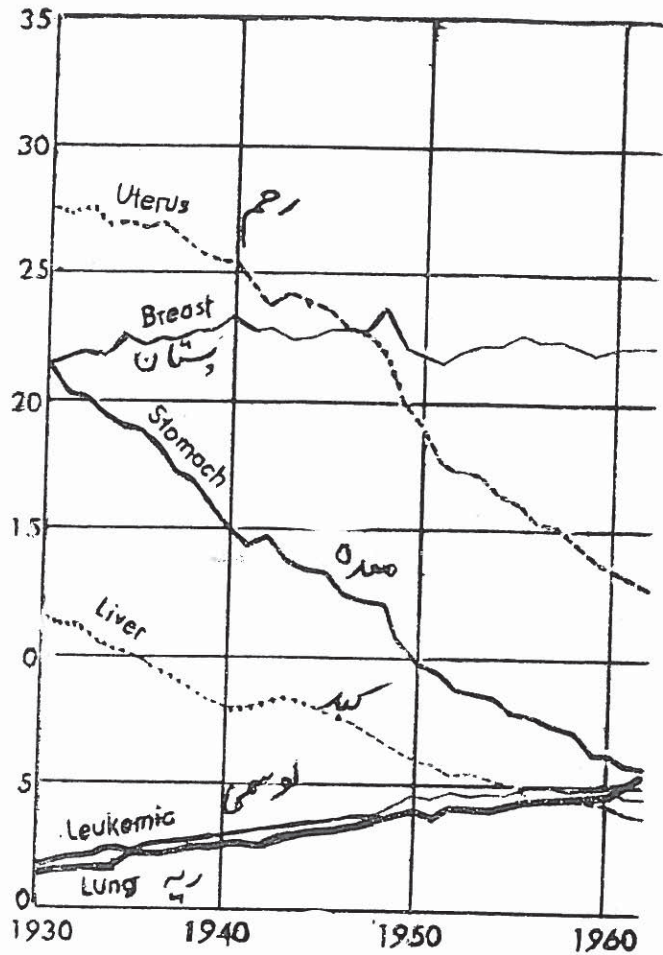
- **کلونورکیسی سی نسیس** که یک کرم پهن مجاری صفراوی است در ایجاد سرطان کبد در شرق آسیا و شیتوزوما هماتوبیوم در آفریقا در ایجاد این سرطان مسئول معرفی شده اند (۱۴-۱۳-۱۲-۹) . این انگل در ایران نیست ولی یک نوع شبیه آن بنام فاسیولا هپاتیکا در ایران وجود دارد (۱۳-۹) .

در نتیجه تحریک این انگل مجاری صفراوی پرولیفراسیون پیدا کرده تدریجاً دیلاتاسیون ایجاد میشود . ممکن است فضاهای کیست مانند و دیورتیکول و سیروز بوجود آید و در تعقیب آن تحولات بدخیم پیدا شود (۱۳-۱۲-۹) .

۱۵٪ از سرطانهای کبد که در هنگ کنگ دیده میشوند تصور میرود بعلت کلونورکیسی سی نسیس باشند (۱) .
 بنا بر عقیده اشتانین برعکس هیپاتو کارسینوما ، انسیدانس کلانژیو کارسینوما در نقاط مختلف جهان مشابه است . مگر در نقاطی که مجاری صفراوی بوسیله کلونورکیسی سی نسیس تحریک شده باشد (۱) .

- **THOROTORAST** که قبلاً در رادیو گرافی کبد و مجاری صفراوی بکار میرفت در ایجاد سرطان کبد متهم شناخته شده است . این ماده شیمیائی میتواند تولید نئوپلازیهای واسکلور یا هیپاتوم بنماید (۱) . مکانیسم تأثیر این ماده شیمیائی را اثر یونیزان آن تصور میکنند (۱۲) .

- درین افراد قبایل بانتو بندرت در سابقه بیماران مبتلی



شکل (۱)

شایع است اوج ابتلاء به این بیماری در دهه های سوم و چهارم عمراست (۱۲) .

آندرسون اوج ابتلاء به سرطان کبد را بین سنین ۶۰-۵۰ سالگی میداند (۲) .

در قسمتهای شرقی آفریقا این بیماری از سایر نقاط جهان شایعتر است . در شهر داکار در فاصله ۴۵-۱۹۳۹ در یک بیمارستان ۱۳۵ مورد سرطان اولیه کبد مشاهده شد . در حالیکه در این مدت در این بیمارستان فقط ۹۹ مورد سرطان در سایر قسمتهای بدن پیدا شده بود (۱) .

در بعضی از نقاط آسیا هم سرطان کبد بسیار شایع است . در بین بومیان جاوه از هر ۵ بیمار مبتلی به سرطان یکی دچار سرطان کبد است (۱) و در بین مردان ژاپنی هم این بیماری شایع است (۲) .

سرطان اولیه کبد در ۲-۱٪ از ضایعات بدخیمی که در آمریکای شمالی ، جنوبی و اروپا پیدا میشوند وجود دارد در حالیکه این نسبت برای بعضی از نقاط آفریقا و آسیا به ۳۰-۲۰٪ کلیه سرطانها میرسد (۶) .

شواهد بسیار زیادی وجود دارد که نشان میدهد تحولات ونوسانات انسیدانس این بیماری در نقاط مختلف جهان مربوط به شرایط محیطی است نه مشخصات نژادی (۲) .
 در دوران کودکی هیپاتو بلاستوما شایعتر از هیپاتو کارسینوما

کمخونی فانکونی حتمی درغیاب استروئیدتراپی پیداشود . از آنجائیکه در کمخونی فانکونی انسیدانس پیدایش لوسمی و سرطانه‌ای توپر SOLID TUMOUR در بیمار و خانواده او بیشتر از کل جامعه است .

بنابراین یک نوع پتانسیل سرطانه‌ای را در این بیماران میتوان مطرح ساخت که شاید مرموز بوط به آنومالی‌های کروموزومی در آنها باشد (۳) .

– **شرلاک** و همکارانش با مطالعه ۱۷۱ بیمار با سرطان سلولهای کبدی در فاصله ۷۳-۱۹۶۰ رابطه‌ای بین مصرف الکل و سرطان سلولهای اولیه کبد پیدا کرده است (۱۵) .

۵۱٪ این بیماران روزانه بیشتر از ۱۰۰ گرم اتانول و ۴۱٪ بیشتر از ۲۰۰ گرم اتانول مصرف می‌کرده‌اند .

فقط در ۶٪ از این بیماران در بیوپسی کبد شواهد و ضایعات الکلک کبد وجود داشته است ،

بهر حال بشکل معنی داری - در بین کسانی که سرطان سلولهای اولیه کبد داشتند - سابقه مصرف الکل بیشتر از کسانی است که سروز مخفی یا سروز الکلک داشته‌اند (۱۵) .

یک یافته غیرمنتظره بالینی در ۷۹٪ این بیماران آسیت با پروتئین کمتر از ۳ گرم در صد است . این بررسی نشان می‌دهد که رابطه سرطان سلولهای اولیه کبد و الکل مهمتر از آنست که قبلاً تصور میشد (۱۰) .

– در اکثر نقاط جهان آنتی ژن استرالیایی در بیماران مبتلی به سرطان کبد بیشتر از افراد سالم آن جامعه است (۱۲) . در یونان واگاندا ۴۰-۳۰٪ و در تایوان ۸۰٪ بیماران مبتلی به سرطان اولیه کبد آنتی ژن استرالیایی مثبت داشته‌اند در صورتیکه در جامعه کل این نسبت ۳٪ تا ۱۵٪ بوده است .

– **شرلاک** در سال ۱۹۷۳ نشان داد که ۱۰ نفر از ۴۶ بیمار مبتلی به سرطان اولیه کبد در انگلستان آنتی ژن استرالیایی مثبت داشته‌اند . در ایالات متحده که سرطان کبد بسیار نادر است آنتی ژن استرالیایی مثبت هم بسیار کم (پائین تر از ۱٪ کل جامعه) میباشد .

این ارتباط ممکن است ثانویه و معلول عفونت‌های ویروسی کبد باشد که با ایجاد سروز پست نکروتیک زمینه را برای سرطان سلولهای کبدی فراهم ساخته‌اند . بهر حال تاکنون بررسی دقیقی درباره رابطه بین آنتی ژنمی و سرطان اولیه سلولهای کبدی بعمل نیامده است (۱۲) .

به سرطان کبد ایکتر وجود داشته است . درموش با مواد غذائی آلوده به پنی سیلیوم ایسلندیکوم ، ضایعات توکسیک کبدی و سروز توکسیک مشاهده میشود (۱) .

بر اساس مشاهدات فوق این تئوری طرفداران زیادی پیدا کرده که نوعی سم قارچی با ایجاد نکروز کبدی و سروز پست - نکروتیک گهواره‌ای برای پرورش سرطان کبد بوجود می‌آورد (۷-۶-۱-۲) .

یکی از غذاهای اصلی با توها با اسم MAIZE با سم قارچی اکثراً آلوده است که میتواند سروز پست نکروتیک بوجود آورد (۱۲-۱) . سم مورد نظر آفلاتوکسین از محصولات متابولیک آسپرژیلوس فلاووس است که میتواند باعث مرگ بوقلمون و حیوانات گله بانکروز کبدی و گاهی هپاتوم بشود (۱۲-۷-۲-۱) . این قارچ بر روی حبوبات و گاهی بمقدار زیاد روی پسته ایران رشد میکند .

بررسی‌های اپیدمیولوژیک و اکولوژیک دانشمندان متعددی این نکته را تأیید کرده که انتشار جغرافیائی آلودگی غذا با آفلاتوکسین و انسیدانس بالای سرطان کبد در نقاط مختلفه جهان با هم تطابق میکند (۶-۱) .

رویه مرفته سرطان کبد بیشتر در کشورهای مشاهده میشود که فقر ، کمبود مواد غذائی و شرایط اقلیمی گرمسیری وجود دارد و در تمام این شرایط آلودگی مواد غذائی بدسیلو شده با قارچ وجود دارد (۱۲-۱) .

اگر این فرضیه ثابت شود ممکن است با برنامه مناسب بهداشتی از تعداد موارد زیادی از بیماری بویژه در آفریقا جلوگیری کرد (۱) .

-- گزارش‌هایی درباره اثر کانسرژن استروئیدهای آنابولیزان آندروژنیک در کبد منتشر شده بود که متکی بر مشاهده مواردی از هپاتوم نزد بیماران بود که در زمینه کمخونی فانکونی چندین ماه با آنابولیزانهای آندروژنیک مورد معالجه قرار - گرفته بودند (۳) .

دریک گزارش جدید ، **کاتان** از فرانسه شرح حال بیماری را منتشر کرده که در زمینه کمخونی فانکونی هیچگاه استروئید آنابولیزان دریافت نکرده و دچار هپاتوم بر روی زمینه سروز - ها کروندولر و هموکروماتوز شده است که مولود ترانسفوزیونهای مکرر بوده است .

این ابرسراسیون نشان میدهد که هپاتوم ممکن است در زمینه

خلاصه و نتیجه

بیشتر است .

در بین بیماران مورد مطالعه ما اوج ابتلاء به سرطان در گروه سنی ۵۰-۴۱ ساله است که با آمارهای جهانی تفاوت چشمگیری دارد . ضمن بحث درباره انسیدانس این بیماری در نقاط مختلف

سرطان کبد در ایران بیماری نادری است . از ۶۰ بیمار مبتلی به سرطان کبد ۲۰ نفر دچار هپاتوکارسینوم و دو نفر مبتلی به کلانژیوکارسینوم بودند و در بیماران مبتلا به هپاتوکارسینوم ۱۱ مورد مرد و ۹ مورد زن وجود داشتند در حالی که در اکثر آمارهای جهانی نسبت مردان به زنان ۴-۲ برابر

استروئیدهای آنا بولیزان ، الکل و آنتی ژن استرالیایی هم اشاره شد . آفلاتوکسین که متهم شماره یک در ایجاد سرطان کبد است مکرراً از مواد غذایی بدسیلوشده جدا شد (۲ سال پیش ۶ میلیون دلار بسته صادراتی ایران به آمریکا - بعثت دارا بودن این سم قارچی - پس داده شد) .

جهان به پرووالانس فوق العاده آن در شرق آسیا و جنوب آفریقا تاکید شده و علاوه بر کلو نورکیس سی نسیس و سم قارچی آفلاتوکسین به نقش اتیولوژیک سیروز پست نکروتیک ، سیروز ماکرو ندر و هموگروماتوز و Thorotrast (که در رادیوگرافی کبد و مجاری صفراوی بکار میرفت) ،

SUMMARY

Primary Carcinoma of the liver is a rare disease in Iran like most parts of the world.

The incidence of this disease is about 2-8 times more in male than female but in Iran the ratio is almost equal between the two sexes.

The highest incidence in this country is in the age groups of 41-50 and 51-60. This seems to be in a lower age group in comparison to the United States as well as in other western countries, but a higher age group in comparison to African Countries.

Recently, Aflatoxin, the Fungus Aspergillus Toxin, has been seen several times in inappropriately conserved food in Iran.

REFERENCES

- 1 — Acherman L.V. Del Regato J.A. 1972
Cancer, treatment and prognosis pp-574-584.
 - 2 — Anderson, 1974.
Synopsis of pathology pp - 597 - 599.
 - 3 — Cattani. ET AL Liver tumors and steroid
Hormones, the lancet. p - 878 - 1974.
 - 4 — Clatworthy H.W. Primary Liver Tumors in
infancy and Childhood Arch surg Engl. 1974
 - 5 — Ein S.H. Stephens C.A. Malignant liver tumors
in children, Jour of pediatrics, surg Aug. 1974.
 - 6 — Harrison 1974
principles of internal medicine p - 1551 - 1552
 - 7 — Hoepfner P.D. 1972.
Infections diseases p - 45
 - 8 — Hugnet C. Serum Alpha - Feto protein in
Malignant Hepatoma the lancet p - 1343 June
29 1974.
 - 9 — Krupp M.A. chaton M. J. 1975
Medical diag. and treat. pp - 384 - 385
 - 10 — Lucianin fisher, R sheila Sherloch 1974
Alcohol and chronic diseases, the
British of Gastroenterology p - 343
 - 11 — Nelson 1975
Text book of pediatrics Vaughan and McKay
Tenth edition pp - 1613 - 1615.
 - 12 — Robbins S.L. 1974
Pathologic basis of diseases pp - 1018 - 1021
 - 13 — Woodruff A.W. 1974.
Medicine in the tropics, clonorchiasis p - 215.
- ۱۴ - جمالیان -- رضا ، سرطان شناسی بالینی
(نشریه انجمن ملی سرطان ایران) صفحه ۱۴۷ - ۱۴۴ ،
۱۳۵۳ .
- ۱۵ -- جمالیان - رضا ، پور رستمیان - نجات الله
(رابطه سرطان ریه با مصرف سیگار و آلودگی هوا) نشریه
انجمن ملی سرطان ایران صفحه ۵ - ۱۳۵۴ .
- ۱۶ حبیبی - عبدالله (چگونگی وضع سرطان در ایران)
مجله بهداشت ایران ، سال سوم شماره ۴ صفحه ۲۰۶ - ۱۸۸ ،
۱۳۵۳ .