

تظاهرات بالینی انواع بدخیمی اولیه و متاستاتیک کبد

علیرضا سعادت^۱ M.D.، حسین خدمت^۲ M.D.، جواد عاملی^۳ M.D.،
حمیدرضا جلالیان^۴ M.D.، کاظم قدوسی^۵ M.D.، غلامرضا کرمی^۶ M.D.،
فرهاد نصیری افشار^۷ M.D.

چکیده

هدف: این مطالعه به منظور بررسی تظاهرات بالینی انواع بدخیمی اولیه و متاستاتیک کبد در بیمارستان بقیه‌اله (عج) انجام گرفته است.

روش بررسی: این مطالعه به صورت مقطعی توصیفی بر روی ۱۲۳ مورد بیمار دارای انواع بدخیمی اولیه و متاستاتیک کبد در بیمارستان بقیه‌اله (عج) انجام شده است. با استفاده از سیستم ثبت علائم و نشانه‌های بالینی و یافته‌های آسیب شناسی بیوپسی کبد و بررسی‌های تشخیصی دیگر، نوع و محل سرطان اولیه شناسایی شد.

یافته‌ها: بیماران مورد مطالعه شامل ۷۵ مرد و ۴۸ زن بودند. میانگین سنی بیماران $64/2 \pm 1/3$ سال بود. شایعترین علائم همراه شامل بی‌اشتهایی ۱۰۲ نفر (۸۲/۹٪)، کاهش وزن ۱۰۱ نفر (۸۲/۱٪)، درد شکم ۷۸ نفر (۶۳/۴٪) و هیپاتومگالی ۶۱ نفر (۴۹/۶٪) بود. در ۳۰ نفر (۲۴/۴٪) علامت زردی وجود داشت. آسیب و توده ربع فوقانی راست شکم به ترتیب در ۳۳ نفر (۲۶/۸٪) و ۴۴ نفر (۳۷/۴٪) دیده شد. سرطانهای اولیه کبد ۹ نفر (۷/۳٪) را تشکیل می‌داد و سایر موارد ناشی از سرطانهای متاستاتیک بودند که در میان آنها اصلی‌ترین منشأ متاستاز، دستگاه گوارش ۸۵ نفر (۷۴/۵٪) بود. ده ارگان دیگر به ترتیب فراوانی شامل ریه، رحم، کلیه، پوست، پستان، پروستات، مثانه، تخمدان، سیستم غددی عصبی و تیموس بودند. از بین متاستازهای دستگاه گوارش، شایعترین محل‌های اولیه به ترتیب معده ۳۴ نفر (۴۰٪)، پانکراس ۱۵ نفر (۱۷/۶٪) و کولون ۱۴ نفر (۱۶/۴٪) بودند.

نتیجه‌گیری: اکثر بیماران مورد مطالعه، به سرطان متاستاتیک پیشرفته و علامت‌دار مبتلا بودند و اغلب بیماران با شکایات غیر اختصاصی و بزرگی کبد مراجعه نموده بودند. با توجه به تأثیر نژاد و منطقه جغرافیایی در اپیدمیولوژی و پراکندگی انواع بدخیمی‌های کبد، استفاده از اطلاعات بومی و بهینه کردن این اطلاعات تأثیر مثبتی در تشخیص زودرس و درمان به موقع خواهد داشت.

واژه‌های کلیدی: تومورهای کبد، متاستاز کبدی، بیوپسی کبد.

دریافت مقاله: ۸۵/۳/۲، اصلاح مقاله: ۸۵/۱۲/۷، پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۱۳

^۱ استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران - ایران

^۲ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)

^۳ گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)

^۴ پزشک عمومی، مشاور آمار و اپیدمیولوژی

آدرس پست الکترونیکی: Saadatalireza@yahoo.com

مقدمه

تومورهای کبدی از شایعترین بدخیمی‌ها در انسان می‌باشند. و نوع متاستاتیک آن درصد قابل توجهی از سرطانها را تشکیل می‌دهند. کارسینومای هپاتوسلولار، شایعترین سرطان اولیه کبد و سومین علت مرگ به علت سرطانها می‌باشد. از سویی سرطانهای متاستاتیک کبد ۲۰ تا ۴۰ بار شایعتر از سرطانهای اولیه هستند و در اتوپسی ۳۰ تا ۵۰٪ افراد فوت شده بعلت سرطان، متاستاز کبدی گزارش شده است (۱). از سوی دیگر مطالعات نشان داده‌اند که الگوی تظاهرات بالینی و فراوانی بدخیمی‌های کبدی در طول زمان حتی در یک حوزه جمعیتی و جغرافیایی نیز ثابت نبوده است (۲)، بطوری که در ژاپن و امریکا بروز کارسینوم هپاتوسلولار در سه دهه اخیر به طرز قابل توجهی بالا رفته است (۳،۴). برای توجیه این اختلاف در الگوی جغرافیایی، جمعیتی و زمانی بدخیمی‌های کبدی، دلایل مختلفی از جمله تفاوت در الگوی زندگی کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه، تفاوت‌های ژنتیکی، تفاوت در توزیع جغرافیایی هپاتیت‌های ویروسی B و C و توزیع عوامل سرطانزای محیطی نظیر آفاتوکسین، وینیل کلرید، دی اکسید توریم و استروئیدهای آنابولیک مطرح شده است (۵-۷). نواحی جغرافیایی مختلف جهان از نظر ابتلا به بدخیمی کبدی به سه حوزه با بروز پایین، متوسط و بالا تقسیم شده‌اند. در حال حاضر اطلاع جامعی از شیوع سرطانهای کبدی در کشور ایران به علت انجام نشدن مطالعات اپیدمیولوژیک فراگیر وجود ندارد. در تنها مطالعه ثبت شده قبلی، خصوصیات بالینی ۷۰ مورد سرطان کبد در سال ۱۳۷۲ مورد بررسی قرار گرفته است (۸). با توجه به آندمیک بودن هپاتیت ویروسی B در کشور ما و فراوانی کارسینوزن‌های محیطی مانند آفاتوکسین (۹) و نبود اطلاعات جامع در زمینه تظاهرات بالینی و مشخصات اپیدمیولوژیک بدخیمی‌های کبدی در نژاد ایرانی، برای بررسی فراوانی و خصوصیات بالینی انواع سرطانهای اولیه و متاستاتیک کبد این مطالعه انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مقطعی توصیفی بر روی ۱۲۳ بیمار مبتلا به

بدخیمی کبدی به صورت census و نمونه‌گیری آسان در بیمارستان بقیه اله (عج) در فاصله زمانی سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۲ انجام گرفت. بیماران همگی متولد و ساکن ایران بودند. حجم نمونه مورد نیاز با استفاده از فرمول زیر برای برآورد نسبت حدود ۱۰٪ با دقت ۶٪ و سطح اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

اطلاعات بیمار شامل عوامل دموگرافیک، شرح حال بالینی و تاریخچه خانوادگی بیماری، علائم و نشانه‌های بالینی (شامل درد شکم، بی‌اشتهایی، وجود تب، کاهش وزن، ضعف، حساسیت و توده فوقانی راست شکم، آسیت، هپاتومگالی) و آزمایشگاهی (شامل بررسی هپاتیت‌های ویروسی، آزمایشات عملکرد کبد، تصویربرداری شکم) و نتیجه آسیب شناسی بیوپسی کبد با تشکیل بانک اطلاعاتی ثبت شد و سپس مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS 11.5 استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در این مطالعه $64/2 \pm 1/3$ سال بود. از نظر جنسیت ۷۵ نفر مرد (۶۱٪) و ۴۸ نفر زن (۳۹٪) و از نظر سابقه خانوادگی نیز ۸/۹٪ (۱۱ نفر) دارای سابقه بدخیمی در خویشاوندان درجه اول خود بودند. در ۹ نفر (۷/۳٪) از بیماران، بدخیمی کبدی، اولیه و در ۱۱۴ نفر (۹۲/۷٪) متاستاتیک بود.

با بررسی اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی بیماران مشخص شد محل‌هایی که به کبد متاستاز داده بودند به ترتیب فراوانی عبارت بودند از: دستگاه گوارش ۸۵ نفر (۷۴/۵٪)، ریه ۶ نفر (۵/۶٪)، رحم ۴ نفر (۳/۴٪)، کلیه ۳ نفر (۲/۶٪)، پستان ۲ نفر (۱/۷٪)، ملانوم ۲ نفر (۱/۷٪) و پروستات، تخمدان، مثانه، تیموم، نوروبلاستوم هرکدام ۱ نفر. در ۷ نفر (۶٪) بیماران، علی‌رغم کلیه بررسی‌های انجام شده، منشا متاستاز کبدی ناشناخته باقی مانده بود. از میان متاستازهای دستگاه گوارش، شایعترین محل‌های اولیه به ترتیب عبارت بودند از معده (۳۴ نفر، ۴۰٪)، پانکراس (۱۵ نفر، ۱۷/۶٪)،

آدنوکارسینوم (۷۴ نفر، ۶۰/۲٪) بود (جدول ۳).

جدول ۲. نتایج یافته‌های آزمایشگاهی در ۱۲۳ بیمار با بدخیمی اولیه و متاستاتیک کبدی

آزمایش	میانگین (±2SE)
Total Bilirubin (mg/dl)	۴/۵±۸/۸
Conjugated Bilirubin (mg/dl)	۰/۵±۲/۲
Alkaline Phosphatase (mg/dl)	۵۴/۱±۷۱۲/۶
Aspartate aminotransferase (mg/dl)	۸/۳±۷۷/۲
Alanine aminotransferase (mg/dl)	۶/۱±۵۵/۱
Prothrombin time (Sec.)	۰/۵±۱۵/۳
Partial thromboplastin time (Sec.)	۱/۱±۳۹/۳
White Blood Cell (count/ μ l)	۲۲۸/۴±۶۲۶۱
Platelet (count/ μ l)	۱۶۴۹۷±۱۶۷۴۶۴
Hemoglobin (gr/dl)	۰/۴±۱۱/۱
Hematocrit (%)	۱/۵±۳۳/۹

جدول ۳. فراوانی یافته‌های آسیب شناسی در ۱۲۳ بیمار با بدخیمی اولیه و متاستاتیک کبدی

ردیف	یافته آسیب شناسی	تعداد	فراوانی (درصد)
۱	آدنوکارسینوما	۷۴	۶۰/۲٪
۲	کارسینوم متاستاتیک ناشناخته	۲۰	۱۶/۳٪
۳	هیپاتیک کارسینوما	۹	۷/۳٪
۴	کارسینوم سلول سنگفرشی	۷	۵/۷٪
۵	کارسینومای کلیه	۳	۲/۴٪
۶	ملانوم بدخیم	۲	۱/۶٪
۷	کارسینوئید	۲	۱/۶٪
۸	لنفوم غیر هوچکین	۱	۰/۸٪
۹	هیپر پلازی آدنوماتوز	۱	۰/۸٪
۱۰	کارسینومای ترانزیشنال	۱	۰/۸٪
۱۱	بیماری هوچکین	۱	۰/۸٪
۱۲	مجاری صفراوی	۱	۰/۸٪
۱۳	تیموم	۱	۰/۸٪

بحث

در این مطالعه مشاهده شد که فراوانی سرطان‌های متاستاتیک حدود ۱۳ برابر سرطان‌های اولیه کبد می باشد. در حالی که در آمریکا سرطان‌های متاستاتیک ۲۰ تا ۴۰ بار شایع‌تر از سرطان‌های

کولون (۱۴ نفر، ۱۶/۴٪)، رکتوم (۹ نفر، ۱۰/۶٪) و مری (۶ نفر، ۷٪). شایعترین شکایات بیماران به ترتیب شامل بی‌اشتهایی، کاهش وزن و درد شکمی بود. نشانه‌های یافت شده در معاینات نیز به ترتیب شامل هیپاتومگالی، وجود توده و حساسیت ربع فوقانی راست شکم بود (جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی شکایات و علائم در ۱۲۳ بیمار مبتلا به بدخیمی‌های اولیه و متاستاتیک کبدی

ردیف	علائم و شکایات	تعداد	فراوانی (درصد)
۱	بی‌اشتهایی	۱۰۲	۸۲/۹٪
۲	کاهش وزن	۱۰۱	۸۲/۱٪
۳	درد شکم	۷۸	۶۳/۴٪
۴	ضعف	۶۹	۵۶٪
۵	تب	۲۷	۲۱/۹٪
۶	تعریق	۴	۳/۲٪
۷	بزرگی کبد	۶۱	۴۹/۶٪
۸	توده ربع فوقانی راست شکم	۴۶	۳۷/۴٪
۹	حساسیت ربع فوقانی راست شکم	۴۴	۳۵/۸٪
۱۰	آسیت	۳۳	۲۶/۸٪
۱۱	زردی	۳۰	۲۴/۴٪

از طرف دیگر، ۱۲ نفر (۹/۷٪) از بیماران مبتلا به متاستاز کبدی بدون هرگونه شکایت و ۳۵ نفر (۲۸/۴٪) بدون هرگونه نشانه بالینی بودند. در ۴ نفر نتیجه HBsAg مثبت بود. در هیچیک از بیماران نتیجه آنتی‌بادی HbC و HCV مثبت نشد. فراوانی سایر یافته‌های آزمایشگاهی در جدول ۲ ذکر شده است. سونوگرافی کبدی در ۶۳ نفر (۵۱/۲٪) توده هیپواکو، در ۳۴ نفر (۲۷/۶٪) توده هیپرااکو، در ۱۹ نفر (۱۵/۵٪) توده هتروژن و در ۷ نفر (۶٪) اکوی طبیعی داشت. از نظر ساختمانی در ۱۰۹ نفر (۸۹٪) شکل ندولار و در ۱۴ نفر (۱۱٪) حالت نرم و صاف داشت.

در ۳۶ نفر (۲۹/۲٪) توده کبدی منفرد، در ۷۵ نفر (۶۰/۹٪) متعدد و در ۱۲ نفر (۹/۸٪) ضایعه کبدی در سونوگرافی مشاهده نشد. شایعترین یافته آسیب شناسی بیوپسی کبد در این بیماران

درگیری وسیع متاستاتیک کبدی و پیشرفته بودن بیماری می‌باشد. در بررسی یافته‌های آزمایشگاهی در ۴ بیمار، HBsAg مثبت بود و هر ۴ بیمار دچار سرطان متاستاتیک کبدی با منشأ معده یا سرطان کارسینوئید شده بودند. در بررسی میانگین اندکس‌های آزمایشگاهی متوجه شدیم که بیلیروبین تام و کونژوگه به مقدار کمی افزایش یافته بود و بر تغییرات کلتاتیک کبدی دلالت نمی‌کرد.

مقدار آنزیم‌های کبدی نیز به میزان کمی افزایش یافته بود. زمان پروترومبین و partial thromboplastin time نیز تغییر ناچیزی داشت. میانگین آلکالین فسفاتاز تا حدود ۱۰ برابر افزایش یافته بود که این یافته‌ها با متون دیگر که می‌گوید در سرطانهای کبدی شایعترین تست کبدی که مختل می‌شود آلکالین فسفاتاز است و سایر آزمایشات عملکرد کبدی تغییر ناچیزی پیدا می‌کنند، همسو می‌باشد (۱۶).

برخلاف بیماران چینی و آفریقایی، بیشتر بیماران ایرانی کم‌خونی نداشتند. در بررسی یافته‌های تصویربرداری متوجه شدیم که سونوگرافی در ۱۲ نفر (۹/۸٪) و سی‌تی‌اسکن شکم در ۲ نفر (۱/۶٪) از بیماران سرطان را نشان نداده است. در تصویربرداری کبد بیماران مورد مطالعه، اغلب توده‌ها متعدد، هیپواکو و ندولار بودند. با توجه به این‌که در متون پزشکی در زمینه کارسینوم هپاتوسلولار گفته شده که سرطان در اغلب موارد منفرد، هیپواکو و ندولار هستند و انواع متاستاتیک اغلب متعدد می‌باشند و در صورت پیشرفته بودن، نمای ندولار می‌گیرند (۱۵،۲) در می‌یابیم که نمای مشاهده شده در تصویربرداری‌ها بیشتر به نمای سرطان‌های متاستاتیک پیشرفته نزدیک می‌باشد.

نتیجه‌گیری. این مطالعه نشان می‌دهد که جمعیت مبتلا به سرطان متاستاتیک کبد اغلب ۶۰ سال به بالا و مرد می‌باشند و اکثراً در مراحل پیشرفته و علامت‌دار تشخیص داده می‌شوند. از آنجایی‌که در اغلب بیماران، شکایات غیر اختصاصی بوده است لذا تشخیص بیماری با تاخیر و در مراحل پیشرفته بیماری انجام شده است. توجه به همین شکایات و علایم غیر اختصاصی در افراد مسن شاید به تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی منجر شود.

اولیه هستند (۱۰). به نظر می‌رسد که بالاتر بودن فراوانی نسبی کارسینوم هپاتوسلولار در ایران دلیل این اختلاف باشد. نسبت فراوانی مردان به زنان در این مطالعه ۱/۵ برابر بود.

در این مطالعه شایعترین منشأ متاستازهای کبدی سیستم ورید پورت معرفی شده که با مطالعات دیگر همخوانی دارد (۱، ۲، ۱۱) و در این سیستم، معده، پانکراس و کولون شایعترین محل‌های متاستاز کبدی بودند. احتمال متاستاز کبدی در سرطان معده ۴۴٪، در سرطان پانکراس ۷۰٪ و در سرطان کولون ۵۶-۱۴٪ می‌باشد (۱۲، ۱۳). علت فراوانی نسبتاً بالای سرطان معده در متاستازهای کبدی در این مطالعه احتمالاً فراوانی نسبتاً بالای سرطان معده در ایران می‌باشد (۱۴، ۱۵). شایعترین منشأ خارج سیستم پورتال به ترتیب فراوانی عبارت بودند از: ریه، رحم، کلیه و پستان. در مطالعات دیگر از ریه و پستان به عنوان شایعترین محل‌های متاستاز خارج سیستم پورتال نام برده شده است (۲).

در این بررسی منشأ اولیه ۶٪ متاستازهای کبدی مشخص نشد در حالی که در برخی مطالعات این رقم بالغ بر ۵۷٪ تخمین زده شده است (۱۲). دلیل این اختلاف شاید وفور منشأ بدخیمی‌های معده در متاستازهای کبدی در ایران (۱۳، ۱۴) باشد. در بررسی یافته‌های بالینی در این مطالعه متوجه شدیم که شایعترین شکایات این بیماران به ترتیب فراوانی عبارت بودند از بی‌اشتهایی، کاهش وزن، درد شکم، ضعف، تب و تعریق شبانه و شایعترین یافته‌های بالینی عبارت بودند از بزرگی کبد، توده و حساسیت ربع فوقانی راست شکم، آسیت و زردی. مطالعات دیگر نیز شایعترین تظاهرات متاستازهای کبدی را شکایات غیر اختصاصی مانند کاهش وزن، بی‌اشتهایی، احساس ناخوشی، تب و تعریق ذکر کرده‌اند و بر نادر بودن تظاهرات مختص کبد مانند درد شکم، بزرگی کبد، آسیت یا زردی تاکید ورزیده‌اند (۱، ۲).

از طرف دیگر در مطالعه ما تنها ۱۲ نفر (۹/۷٪) از بیماران مبتلا به متاستاز کبدی بدون هرگونه شکایت و ۳۵ نفر (۲۸/۴٪) بدون هرگونه نشانه بالینی بودند در حالی که در مطالعات دیگر گفته شده که اکثر مبتلایان به متاستاز کبدی فاقد هرگونه علامت و شکایت می‌باشند (۲). احتمالاً دلیل این اختلاف در مطالعه ما به خاطر

References

1. Pickren JW, Tsukada Y, Lane WW. Liver metastasis: Analysis of autopsy data. In: Weiss L, Gilbert HA. Liver Metastases. Boston: CK Hall; 1982: 2.
2. Odén A, Watson RW, El-Serag HB, Mason AC, Ince N, Wands JR. The Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 1999; 341: 451-452.
3. Okuda K, Fujimoto I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer Research 47(18): 4967-4972.
4. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 1999; 340:745-750.
5. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: A prospective study of 22,707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2:1129.
6. Lu SN, Lin TM, Chen CJ, Chen JS, Liaw YF, Chang WY, et al. A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. Cancer 1988; 62: 2051.
7. Chen CJ, Wang LY, Lu SN, Wu MH, You SL, Zhang YJ, et al. Elevated aflatoxin and increased risk of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1996 Jul; 24(1): 38-42.
۸. معاضدی ع. انواع سرطان کبد بررسی ۷۰ مورد بیمار، مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، (۳-۲): ۱۱۵-۱۱۷-۱۱۱.
۹. حیدری نیا، ا.، ارضی، ا.، رسولی ر. بررسی افلاتوکسین در ادرار بیماران مبتلا به سرطان کبد و سیروز کبدی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اهواز ۱۳۷۵؛ ۲۱: ۴۹-۵۳.
10. Douglas R, Brecque LA. Mass Lesions and Neoplasia of the liver. In: Scott L. Friedman, Kenneth R. McQuaid, James H. Grendell; Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology. Lange. Second Edition 2003; 696-726.
11. Hirai I, Kimura W, Fuse A, Isobe H, Hachiya O, Moriya T, Suto K, Mizutani M. Surgical management for metastatic liver tumors. Hepatogastroenterology 2006 Sep-Oct; 53(71):757-63.
12. Craig JR, Peter RL, Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Armed Forces institutes of pathology 1989; 257.
13. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 2006 Aug; 244(2):254-9.
14. Iranian Disease Prevention and Control Department. Cancer Incidence in Iran. Tehran: Ministry of Health and Medical Education 2000; 6.
15. Mosavi Jarrahi A, Mohagheghi MA, Zeraatti H, Mortazavi H. Cancer Registration in IRAN. Asian Pacific J Cancer Prev 2, IACR Supplement, 25-29.
16. Kew MC. Hepatic Tumors and Cysts. In: Mark Feldman, Friedman LS, Marvin H. Sleisenger. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology diagnosis management 2003; 1577-1602.