

## اخبار کنگره‌ها، همایش‌های علمی و مقاله‌های دیگر

اسکواموسل سطحی و یک مورد آدنوکاسینوم (در فردی که قبلاً کاردیومیوتومی شده بود) در این بیماران پیدا شد. خطر نسبی ابتلا به سرطان یک مورد به ازای ۲۵ بیمار در سال بود، بنابراین آندوسکوپی‌های بعد از درمان (Surveillance endoscopy) در این بیماران توصیه شد. مطالعه‌ای از آقای Mendoza از اسپانیا راجع به ژن‌های HLA Class II و آنتی بادی‌های نورونال آنتی میانتریک در آشلازی در این کنگره ارائه شد. اتیولوژی آشلازی اولیه هنوز ناشناخته است ولی اخیراً مکانیسم‌های خود ایمنی و اختلالات التهابی در اتیولوژی این بیماری مطرح شده است بنابراین ارتباط این بیماری با HLA Class II (نوع DQ1) و اتوانتی بادی‌های در جریان خون بر علیه شبکه Auerbach مطالعه شده است و این مقاله اولین مطالعه گزارش شده در این زمینه بود. در این مطالعه ارتباطی قوی بین آشلازی و HLAهای DQA1 و DQB1 وجود داشت و اکثر بیمارانی که دارای DQA1 0103 و DQB1 0603 بودند اتوانتی بادی‌های آنتی میانتریک نیز داشتند و این مسئله نشاندهنده این است که عوامل ژنتیک و اتوایمونولوژیک نیز حداقل در گروهی از بیماران مبتلا به آشلازی دارای نقش هستند.

مقاله بعدی راجع به میوتومی Heller لاپاروسکوپیک همراه با Fundoplication در درمان بیماران مبتلا به آشلازی بود که روی صد بیمار انجام و توسط آقای دکتر Costantini از ایتالیا گزارش شد.

زمان متوسط جراحی ۱۵۰ دقیقه بود و ۵ مورد عارضه حین عمل (۴ مورد پارگی مخاط و یک مورد آسیب طحال) وجود داشت و مرگ و میر گزارش نشد. در پیگیری دو ساله بیماران نتایج قابل قبول در ۹۱/۵٪ بیماران دیده شد و در بیمارانی که عود علائم بعد از جراحی داشتند دیلاتاسیون پنوماتیک با موفقیت و نتایج رضایت‌بخش انجام شد و درصد موفقیت کلی درمان به ۹۹٪ رسید. در pH متری بعد از عمل، ریفلاکس غیرطبیعی اسید در ۷٪ بیماران دیده شد که مشابه موارد عمل جراحی باز است. بنابراین میوتومی لاپاروسکوپیک با فوندوپلیکاسیون به عنوان درمانی مناسب و قابل قبول در آشلازی توصیه شد.

از مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش (بیمارستان دکتر شریعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران) نیز دو خلاصه مقاله در این کنگره ارائه شد. مقاله اول توسط آقای دکتر منتظری در مورد مقایسه علائم کلینیکی و مانومتریک بیماران مبتلا به آشلازی Classic و Vigorous بود. از ۶۶ بیماری که تحت مطالعه قرار گرفتند ۴۸ بیمار مبتلا به آشلازی کلاسیک و ۱۸ بیمار مبتلا به آشلازی Vigorous بودند. در مورد علائمی مانند رگورژیتاسیون، پیروزیس و طول امواج انقباضی اختلاف زیادی بین دو گروه وجود نداشت ولی در مورد درد قفسه سینه، فشار LES، کاهش وزن و طول دوره دسفاژی قبل از درمان اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت.

مقاله دوم که توسط اینجانب ارائه شد در مورد مقایسه نتایج دو روش

### گزارشی از آخرین مقالات در مورد آشلازی در هفتمین کنگره اروپائی بیماری‌های گوارش. رم، ایتالیا ۱۹۹۹

ترجمه و تنظیم: دکتر جواد میکائیلی\*

در این کنگره چند خلاصه مقاله در مورد آشلازی ارائه شد که بیشتر معطوف به روش‌های مختلف درمان این بیماری بود. مقاله اول در مورد استفاده از Sildenafil که دارویی مشابه Viagra می‌باشد در درمان آشلازی بود که توسط آقای دکتر Bortolotti از ایتالیا ارائه شد. چنان که می‌دانیم در آشلازی ایجاد اسید نیتریک (NO) توسط سلول‌های عصبی داخل جداری (Intrinsic nerves) مختل می‌شود. Sildenafil با تحریک cyclic GMP و مهار تخریب اسید نیتریک به وسیله فسفودی استراز-۵ (PD-5) باعث افزایش سطح اسید نیتریک می‌شود و در نتیجه اثرات مهاری نورون‌های غیرآدرنرژیک غیرکولینرژیک را تقویت می‌کند و در نتیجه باعث شل شدن عضلات صاف می‌شود و این مسئله در بیماران مبتلا به آشلازی فشار LES را کاهش می‌دهد. در این مطالعه که روی ۱۴ بیمار مبتلا به آشلازی انجام شد، Sildenafil در مقایسه با placebo کاهش بیشتری در فشار LES ایجاد کرد. البته تعداد بیمارانی که وارد این مطالعه شدند کم بود و باید در این زمینه منتظر مطالعات بعدی باشیم.

مقاله دوم توسط آقای S.Campo از ایتالیا گزارش شد. در این مطالعه بیماران مبتلا به آشلازی تحت مطالعات videofluoroscopic (VFS) و مانومتریک قرار گرفتند و شیوع هرنی هیاتال که با VFS مشخص شده بالاتر از آماری بود که قبلاً با مطالعات Barium meal گزارش شده بود. دیلاتاسیون مری در بیمارانی که هرنی هیاتال نداشتند قدری بیشتر بود ولی یافته‌های مانومتریک مثل فشار LES در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

مطالعه دیگر از آقای Harris از انگلستان بود که ۴۰ بیمار مبتلا به آشلازی را طی سال‌های ۱۹۹۱ تا ۱۹۹۸ تحت نظر گرفتند و ۳۶ نفر از این بیماران با دیلاتاسیون پنوماتیک LES درمان شدند که در پیگیری‌های بعدی ۲۹ بیمار (۸۱٪) بدون علامت بودند. بنابراین روی دیلاتاسیون پنوماتیک به عنوان یک درمان مؤثر تأکید شد. این بیماران بعد از درمان هر دو سال یک بار تحت کروموندوسکوپی قرار گرفتند (اندوسکوپی با پاشیدن محلول لوگل روی مخاط مری که مناطق مبتلا به دیسپلازی شدید و کانسر رنگ نمی‌گیرند) و دو مورد کارسینوم

معنی‌داری در مورد میزان بهبود علائم در بین دو گروه وجود داشت به طوری که ۷۳٪ بیمارانی که تحت درمان PD قرار گرفته بودند و فقط ۳۰٪ از بیماران گروه BT در پایان یک سال بدون علامت بودند. هیچ ارتباطی بین پاسخ به درمان و سن و جنس بیماران، طول مدت و شدت علائم اولیه بیماری وجود نداشت. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثرات درازمدت PD خیلی بهتر از BT است و به عنوان اولین اقدام درمانی در آسلازی توصیه می‌شود.

\* - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی

درمانی دیلتاسیون پنوماتیک (PD) و تزریق توکسین بوتولیسیم (BT) در درمان آسلازی بود. در این مطالعه ۴۴ بیمار مبتلا به آسلازی که مساوی یا بیشتر از ۴۰ سال سن داشتند به صورت اتفاقی به دو گروه تقسیم شدند و تحت درمان PD یا BT قرار گرفتند و به مدت یک سال پیگیری شدند. در تمام بیماران مانومتري مری در ابتدا و یک ماه بعد از درمان انجام شد و میزان شدت علائم بیماری (Symptom scores) در ابتدا ۱، ۶ و ۱۲ ماه بعد از درمان تعیین گردید. در هر دو گروه کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان فشار LES و شدت علائم بیماری در کوتاه مدت (یک ماه بعد از درمان) مشاهده شد ولی در دراز مدت اختلاف

دوران حاملگی است که عدم تشخیص و درمان بموقع خطر جدی برای جنین و مادر به همراه دارد.

یکی از روش‌های بارز تشخیصی و درمانی، اندوسکوپی است که گرچه انجام آن در حاملگی عارضه‌ای به همراه نداشت است ولی این مسئله هنوز قطعی نیست بنابراین اقدامات تشخیصی در حاملگی به طور قابل توجهی محدود است. عوارض احتمالی ممکن است ناشی از داروهای مصرفی حین اندوسکوپی، ترومای اندوسکوپی به جنین، هیپوکسی و یا موارد دیگر باشد. خونریزی گوارشی مهمترین اندیکاسیون انجام اندوسکوپی فوقانی و تحتانی می باشد. اندوسکوپی جهت سایر موارد را می‌توان به تعویق انداخت. از مسائل شایع در دوران حاملگی تهوع و استفراغ ناشی از حاملگی است که در ۵۰ تا ۹۰ درصد موارد دیده می‌شود. این موضوع در جوامع صنعتی شایع‌تر است و از هفته بیستم به بعد کاهش می‌یابد. این امر ممکن است به علت اختلال موتیلیته به علت عوامل هورمونی مثل پروژسترون باشد. Hyperemesis gravidarum یکی از موارد شدید استفراغ حاملگی است که با دهیدراتاسیون و اختلالات تغذیه‌ای همراه است. به هر حال عوامل هورمونی و روانی اجتماعی در پیدایش آن دخیل است. ازوفازیت ناشی از ریفلاکس در حاملگی شیوع دارد. تعدیل رژیم غذایی استفاده از آنتی اسید اولین قدم درمانی است. ساکرافیت بدون عارضه است و در صورت عدم پاسخ درمانی می‌توان از سایمتیدین یا رانیتیدین استفاده کرد. مهارکننده‌های پمپ پروتون گرچه به نظر می‌رسد بدون عارضه باشند ولی بهتر است با احتیاط مصرف شوند. میزان شیوع اولسر پپتیک در حاملگی دقیقاً مشخص نیست و این عمدتاً به علت استفاده کمتر از اقدامات تشخیصی در زمان حاملگی است. به نظر می‌رسد که میزان شیوع علائم و عوارض آن در حاملگی کاهش داشته باشد. از نظر درمانی آنتی‌اسید ساکرافیت توصیه می‌شود. رانیتیدین نیز تقریباً بدون عارضه خاصی در سه ماهه دوم و سوم به کار رفته است. در صورت مقاومت به درمان می‌توان از اندوسکوپی و یا از مهارکننده‌های پمپ پروتون استفاده کرد.

## حاملگی و بیماری‌های گوارشی

خلاصه‌ای از کنفرانس دکتر مهدی شریف زاده در بیمارستان شریعتی تهران

حاملگی و بیماری‌های گوارشی موضوع کنفرانس دکتر مهدی شریف‌زاده بود که در آخرین پنجشنبه بهمن ماه سال ۷۸ در تالار کنفرانس بیمارستان شریعتی تهران برگزار شد. خلاصه‌ای از بحث دکتر شریف‌زاده به شرح زیر به استحضار می‌رسد.

تغییرات فیزیولوژیک و آناتومیک در دوران حاملگی اثرات قابل توجهی در سیر و علائم بیماری‌های گوارشی دارد، از طرف دیگر، حاملگی خود عوارضی دارد که ممکن است با بیماری‌های گوارشی اشتباه شود. در دوران حاملگی امکان انجام بعضی از روش‌های تشخیصی با محدودیت همراه است و از نظر درمانی نیز عوارض احتمالی دارو را بایستی مد نظر داشت که خود موجب محدودیت اقدامات درمانی است. یکی از موارد شایع که به طور روزمره پزشکان داخلی، زنان، گوارش و یا جراحان با آن روبرو می‌شوند دردهای شکمی است. برخی از دردهای شکمی ممکن است ناشی از عوارض حاملگی، مثلاً حاملگی خارج رحمی باشند. وسعت دامنه علائم این عارضه، از درد خفیف شکمی تا شکم حاد جراحی است و می‌تواند مشکلاتی را در امر تشخیص ایجاد کند. درد ناشی از آپاندیسیت به علت جایجائی ناشی از رحم بزرگ ممکن است در ناحیه RUQ احساس شود. به علت تهوع و استفراغ در حاملگی و همچنین بیوست ممکن است انسداد روده دیر تشخیص داده شود. ایلئوس ممکن است پس از سزارین یا زایمان طبیعی دیده شود. ارتباط سنگ کیسه صفرا و حاملگی پذیرفته شده است و در این مورد درمان جراحی مورد علامت‌دار بهتر است در سه‌ماهه دوم حاملگی انجام شود. در سه‌ماهه اول و سوم درمان طبی توصیه می‌شود. بیماری‌های کبدی ناشی از حاملگی ممکن است ابتدا به صورت دراپیگاستر در RUQ بروز کند. پره‌اکلاپسی - اکلاپسی سندرم، HELP و کبد چرب حاملگی از عوارض مهم و جدی



## افزایش شیوع سرطان سلول‌های کبدی

ترجمه از: حمیدرضا هنرمند، لاهیجان

کارسینوم اولیه سلول‌های کبدی یکی از شایع‌ترین تومورها در جهان امروز است و همان طور که از بررسی السراج و ماسون در این شماره مجله\* استنباط می‌شود در ایالات متحده و فور رو به افزایشی دارد. محتمل‌ترین دلیل این افزایش شیوع، انتشار عفونت هپاتیت ویروسی در جمعیت است. به راستی هیچ نمونه‌ای بهتر از کارسینوم سلول کبدی، برای ارتباط یک تومر با عفونت ویروسی پایدار وجود ندارد. دو ویروس مسبب تقریباً تمامی این تومرها هستند. ویروس هپاتیت B یا HBV و ویروس هپاتیت C، یا HCV.

انتشار جهانی کارسینوم کبد با شیوع جغرافیایی حاملین مزمن HBV که تعداد آنها در جهان ۴۰۰ میلیون نفر است مطابقت دارد. بیشترین مقادیر در آسیای جنوب شرقی و زیر حاشیه صحرای آفریقا است. در این نواحی میزان عفونت HBV بین ۱۰ تا ۲۵ درصد است که توسط انتقال عمودی ویروس از مادر به نوزاد و یا عفونت کودکان زیر ۱۰ سال در اثر انتشار افقی بین اعضای خانواده، حفظ می‌گردد. خطر کارسینوم سلول کبد با عفونت پایدار HBV صد برابر افزایش می‌یابد. به راستی در بین کسانی که با عفونت HBV متولد می‌شوند برای مردان یک خطر ۵۰ درصدی بروز کارسینوم سلول کبدی برای تمام عمر تخمین زده می‌شود و این خطر برای زنان ۲۰ درصد است. این تومورها پیش‌آگهی بدی دارند و برای آنها میزان بقای ۵ ساله کمتر از ۵ درصد است.

عفونت پایدار با HCV نیز یک عامل فراهم‌ساز (Risk Factor) کارسینوم سلول کبدی است. در ایالات متحده آمریکا ۴ میلیون نفر عفونت HCV دارند. در بالغین به طور معمول ویروس از راه تزریقی انتقال می‌یابد و عفونت مزمن در تقریباً ۸۰ درصد از اشخاصی که با ویروس مواجه شده‌اند، تکوین می‌یابد. رایج‌ترین و شناخته‌شده‌ترین طریق انتقال ویروس تزریقی خون (قبل از سال ۱۹۹۱ که از آن موقع غربالگری محصولات خونی شروع شد) و استفاده از تزریق وریدی داروها است. سیستم انتقال خون اکنون در آمریکا بی‌خطر است زیرا اکنون تمام خون‌دهنده‌ها از نظر وجود آنتی‌بادی ضد پروتئین‌های ساختمانی و غیرساختمانی HCV غربالگری می‌شوند. از موقعی که غربالگری جهانی شروع شد خطر عفونت HCV پس از تزریق خون به طور اساسی کاهش یافت و احتمالاً به ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ واحد خون انتقال یافته رسید.

دانستنی است تا ۵۰ درصد از اشخاص مبتلا به عفونت مزمن HCV هیچ گونه مواجهه با هیچ یک از عوامل فراهم‌ساز ابتلا (Risk Factor) را نداشته‌اند و راه سرایت عفونت در این اشخاص ناشناخته است. همان طور که در مورد HBV صادق است خطر نسبی کارسینوم سلول کبد بین اشخاصی که عفونت HCV مزمن و سرور دارند تقریباً ۱۰۰ برابر خطر آن در افراد آلوده است. عفونت پایدار HCV عامل ۷۰ درصد موارد کارسینوم سلول کبدی در ژاپن و ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد آن در ایالات متحده آمریکا است که قله شیوع آن به سمت گروه‌های سنی جوانتر میل می‌کند. اهمیت نقش عفونت HCV در تکوین یافتن کارسینوم سلول کبدی توسط السراج و ماسون بحث شده است.

به تازگی برخی عوامل در بیماری‌زایی کارسینوم سلول کبد مشخص شده‌اند. تقریباً تمامی تومرها در زمینه آسیب مزمن سلول‌های کبدی، التهاب و افزایش گردش ساخت سلولی اتفاق می‌افتد. پاسخ ترمیمی بعدی و فیبروز به سرور می‌انجامد که سپس بروز جهش‌هایی در سلول‌های کبدی و تکوین احتمال کارسینوم سلول کبدی را به دنبال خواهد داشت. HBV ممکن است در مراحل متعدد این روند سرطان‌زایی دخالت داشته باشد. به عنوان مثال عفونت ویروسی پایدار باعث بروز التهاب، افزایش چرخش ساخت سلول و سرور می‌گردد. بعلاوه، در خلال سیر طولانی مدت عفونت (۱۰ تا ۴۰ سال) ممکن است ژنوم HBV در گروه‌موزوم‌های سلول‌های کبدی ادغام شود. این واقعه سبب‌ساز یا دخیل در ناپایداری ژنومی ناشی از جهش‌ها، حذف‌شدگی‌ها، جایجایی‌ها و بازآرایی‌ها در مکان‌های متعددی از ملکول DNA ای می‌شود که ژنوم ویروس به طور تصادفی در انجام ادغام یافته است. یکی از محصولات ژن ویروس پروتئین HBx است که رونویسی را فعال می‌کند و حتی عفونت ویروسی ممکن است بیان شدن ژن‌های تنظیم‌کننده رشد را افزایش دهد که در بدخیم شدن سلول‌های کبدی دخالت دارند.

چگونه HCV کارسینوم سلول کبدی را برمی‌انگیزاند معلوم نیست. عفونت HCV مثل عفونت پایدار HBV آغازگر التهاب، آسیب سلول، ترمیم و سرور است که تمام آنها در روند سرطان‌زایی دخالت دارند. نکته قابل اهمیت در طب تجربی همانا یافته غیرمنتظره و قابل توجهی است که نشان داد ۲۰ تا ۸۵ درصد از اشخاص الکلی علیرغم داشتن یا نداشتن بیماری کبدی دارای آنتی‌بادی ضد پروتئین‌های ساختمانی و غیرساختمانی HCV هستند که دال بر عفونت گذشته یا در حال وقوع است. استفاده از روش تشخیصی واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) برای تشخیص HCV RNA نشان داد که ۱۵ تا ۵۰ درصد اشخاص الکلی دارای بیماری کبدی به ویژه آنهایی که سرور دارند به HCV آلوده می‌باشند. یک بررسی از ۷۰۰۰ نفر در شمال ایتالیا نشان داد که در افراد الکلی دارای عفونت HCV وخامت سریع بیماری کبدی مزمن به ترتیب با سرور و کارسینوم سلول کبدی دنبال شده است. مصرف الکل ایمنی سلولی را مختل می‌کند و تأثیر درمان ضد ویروس با اینترفرون را مهار

\* - منظور همین شماره مجله The New England Journal of Medicine است که این مقاله از آن ترجمه شده است.

آیا می‌توانیم از کارسینوم سلول کبدی جلوگیری کنیم؟ در تایوان واکسینه کردن کودکان علیه هپاتیت B میزان عفونت مزمن را از ۱۰ درصد به کمتر از یک درصد کاهش داده و پیگیری بعدی حاکی از کاهش بسیار چشمگیر بروز این سرطان بوده است. این نتایج، باز هم تأکید بر نقش هپاتیت B در ایجاد این سرطان دارند و واکسیناسیون علیه آن را ضروری برای جلوگیری از آن به حساب می‌آورند. شیوع کارسینوم سلول کبدی ممکن است با حذف کردن آفلاتوکسین از منابع غذایی در نقاطی از جهان که محصولات کشاورزی در شرایطی که برای رشد آسپرژیلوس پارازیتیکوس مطلوب است، کاهش بیشتری یابد.

هر درمان ضد ویروسی که عفونت HBV یا HCV را حذف کند یا پیشرفت بیماری مزمن را به سمت سیروز مهار کند قاعده‌تاً بایستی به پیشگیری کارسینوم سلول کبدی کمک نماید. درمان با اینترفرون آلفا و ریبواوین عفونت مزمن HCV را در برخی بیماران حذف کرده است که خود می‌تواند به کاهش شیوع کارسینوم سلول کبدی در این بیماران منجر شود. یک بررسی، کاهش بروز کارسینوم سلول کبدی مرتبط با عفونت مزمن HCV پس از درمان با اینترفرون آلفا را گزارش کرده است، هر چند که دیگر پژوهش آینده‌نگر تازه انتشار یافته هیچ نوع کاهشی را در پی این درمان گزارش نکرده است. قبل از آن که بتوانیم نتیجه‌گیری‌های قطعی در باره احتمال اثرات حفاظت بخشی درمان ضد ویروسی علیه کارسینوم سلول کبدی استنباط کنیم بررسی‌های بزرگ آینده‌نگر لازم خواهد بود. باتکامل یافتن درمان‌های ضد ویروس جدیدتر و مؤثرتر و تکمیل شیوه‌های پیشگیری بسیار محتمل است که شیوع یکی از شایع‌ترین و مخرب‌ترین تومورها در جهان کاهش یابد.

منبع:

The New Engl. J. Med. 1999; 340: 798-799

هپاتیت حاد و فولمینانت B، هپاتیت B مزمن، سیر درمانی هپاتیت B و درمان با اینترفرون، درمان با لامیووودین، ژن درمانی هپاتیت B، هپاتیت حاد، هپاتیت حاد فولمینانت، هپاتیت مزمن B، هپاتیت بدون علامت B و هپاتیت ناشناخته.

بیماری هپاتیت B نهمین علت مرگ و میر در جهان است و بیش از ۳۵۰ میلیون نفر ناقل هپاتیت B در جهان وجود دارد. ۲۵ تا ۴۰ درصد مبتلایان بر اثر هپاتیت یا عوارض آن فوت می‌کنند. در ایران نیز مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که HBV شایعترین علت هپاتیت حاد و مزمن در بزرگسالان و شایعترین علت سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما کبدی است. به دلیل اهمیت خاص این بیماری نخستین کنفرانس این دوره‌های آموزشی به آن اختصاص یافته است. فرصت ثبت‌نام در دوره فوق تا ۲۳ خرداد سال ۱۳۷۹ است و علاقمندان می‌توانند برای اطلاعات بیشتر با تلفن ۸۸۰۰۳۳۲ و ۸۸۹۶۶۹۸ و فاکس ۸۸۹۳۹۹۸ تماس بگیرند.

می‌نماید. شکی نیست که بیماران مبتلا به عفونت مزمن HCV نبایستی الکل مصرف کنند زیرا بیماری کبدی ناشی از ویروس را در آنها تسریع می‌کند.

آفلاتوکسین نیز در تکوین کارسینوم سلول کبدی دخالت دارد. و این ترکیبات سمی توسط آسپرژیلوس فلاوس و آسپرژیلوس پارازیتیکوس و غذاهای انبار شده آلوده از قبیل ذرت، بادام زمینی، ذرت milo، ذرت sorghum و برنج در برخی نقاط جهان تولید می‌شوند. کبد آفلاتوکسین‌ها را به مواد واسطه‌ای واکنش‌دهنده متابولیزه می‌کند که به طور انتخابی به دنباله‌های گوانینی در DNA سلول‌های کبدی متصل می‌گردند. چندین بررسی نشان داده‌اند که آفلاتوکسین B1 یک جهش نقطه‌ای اختصاصی تبدیل گوانین به تیمین را در کدون ۲۴۹ ژنوم مهارگر تومر p53 برمی‌انگیزاند. این جهش پروتئین p53 را غیرفعال می‌کند و تکثیر بدون تنظیم سلول‌ها را اجازه می‌دهد و بدین ترتیب در بیماریزایی کارسینوم سلول کبدی شرکت می‌کند.

سیروز یک عامل فراهم‌ساز مهم برای کارسینوم سلول‌های کبدی است. در بیماران مبتلا به هموکروماتوز خطر ابتلا به کارسینوم سلول کبدی با شروع سیروز تقریباً ۲۰۰ برابر افزایش می‌یابد. به هر حال ابتلا به سیروز در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن خودایمنی، بیماری ویلسون، سیروز صراوی اولیه، یا سوء مصرف الکل بدون وجود عفونت HCV، خطر رخداد کارسینوم سلول کبدی را فقط ۲ تا ۵ برابر می‌کند. علت این تفاوت معلوم نیست. بیماران مبتلا به عفونت مزمن HBV و HCV و سیروز باید با تعیین مقادیر سرمی آلفا فئوپروتئین و سونوگرافی کبد جهت تشخیص این تومرها در مراحل ابتدایی، وقتی که برداشتن آن با جراحی امکان‌پذیر است کنترل شوند. معلوم نیست که این آزمایش‌ها تا چند بار بایستی اجرا شود و آیا تشخیص زودرس در بیماران مبتلا به سیروز مدت بقا را زیاد می‌کند یا نه.

## باز آموزشی بیماری هپاتیت B

### در کنفرانس دوره‌ای

### مرکز تحقیقات گوارش و کبد

اولین کنفرانس از دوره‌های بازآموزی واحد آموزش و اطلاع‌رسانی مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران در ۲۶ خرداد ماه سال ۱۳۷۹ در تالار شهید اکبر پیرویان بیمارستان شریعتی تهران برگزار خواهد شد.

در این کنفرانس یک روزه که از ساعت ۸ صبح تا ۵ بعدازظهر برگزار می‌شود مباحث زیر مورد بررسی قرار خواهد گرفت: اپیدمیولوژی هپاتیت B در جهان و ایران، هیستوپاتولوژی هپاتیت B، ویروالوژی و مولکولار بیولوژی هپاتیت B، پاتوفیزیولوژی هپاتیت B در انسان،



حاصل کرد ۷۱ بیمار مبتلا به آفت را ایشان با این دارو تحت درمان قرار داده‌اند، ۳۵ نفر از بیماران به طور کامل از عود مکرر ضایعات رها شده‌اند و پیگیری این ضایعه در بیماران حاکی از بهبود کامل بوده است. ۵ نفر از بیماران نتیجه نگرفتند، یک نفر به دارو آلرژی نشان داده است و دو نفر از مبتلایان، ابتلا به بیماری بهجت را نشان داده‌اند و از بقیه نتوانستند اطلاعی کسب کنند.

علاقه و پیگیری بیماران به وسیله همکار ارجمند قایل تحسین و تقدیر است به هر جهت انجام یک مطالعه دوسرگور، هم با پلاسبو و هم با بتابلوکرها در بیماران کاملاً ضروری به نظر می‌آید، بخصوص که از بهبود هنگامی می‌توان صحبت کرد که بیماران به مدت طولانی پیگیری شده باشند و اختلاف این دو گروه در فاصله حداقل یک سال به اثبات رسیده باشد.

پنجه‌شاهین را به استحضار می‌رسانیم «... هر سال کنگره بین‌المللی پزشکی جغرافیایی از سوی دانشگاه علوم پزشکی شیراز برگزار می‌شود که از طرف مجامع و صاحبانظران داخلی و خارجی مورد استقبال قرار گرفته است. این کنگره همه‌ساله با یک عنوان خاص برگزار می‌شود که متخصصان داخلی و خارجی در آن مقالات پژوهشی و علمی خود را ارائه می‌دهند که بسیار سودمند است. در سال ۱۳۷۸، دوازدهمین کنگره بین‌المللی پزشکی جغرافیایی با عنوان بیماری‌های گوارشی و کبد با همکاری انجمن گوارش برگزار شد...»

ما یاز هم از این همکاران در انجام تلاش‌هایی که برای ارتقای سطح علمی دانش پزشکی در ایران متقبل می‌شوند تشکر می‌کنیم و نیز اضافه می‌کنیم که اغلب میهمانان خارجی و تمام میهمانان داخلی به هزینه خودشان و با دعوت و برنامه‌ریزی انجمن گوارش در این کنگره شرکت داشتند و نیز در برگزاری این کنگره از کمک‌های قابل توجه شرکت‌های داروئی و لوازم پزشکی بهره‌مند شدیم.

## یک تجربه شخصی در معالجه بیماری آفت دهان

یکی از خوانندگان محترم ما آقای دکتر عبدالحسین معزی از تهران در نامه به مجله راجع به تجربه‌های شخصی که در معالجه آفت دهان به دست آورده‌اند گزارشی را ارسال کرده‌اند که جالب توجه است و جای تعمق دارد و انجام مطالعات علمی بیشتری را می‌طلبد، ایشان نوشته‌اند بیماری که دچار آفت مکرر دهان می‌شد پس از مصرف داروی Beta-Blocker به علت دیگری کاملاً بهبودی حاصل کرد. از اوائل ۱۳۷۶ که این بیمار بهبودی

## توضیح معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی فارس بر خلاصه مقالات ارائه شده در شماره گذشته

آقای دکتر محمدرضا پنجه‌شاهین، معاون پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی فارس، طی نامه‌ای از ما گلایه کرده‌اند که چرا خلاصه مقالاتی را که به نقل از کنگره بیماری‌های گوارشی و کبد در شماره گذشته چاپ کردیم به نام انجمن متخصصین بیماری‌های گوارش و کبد ایران درج شده است. البته باید یادآور شد که ما در سرمقاله شماره گذشته نشریه خود از زحماتی که همکاران ما در دانشگاه شیراز برای برگزاری این کنگره متقبل شدند نهایت سپاسگزاری را داشتیم و اینک برای مزید اطلاع خوانندگان بخشی از نامه آقای دکتر

## مجمع عمومی انجمن متخصصین بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد ایران

جلسه مجمع عمومی سالانه انجمن ساعت ۱۰/۵ روز ۳۰ تیرماه سال ۱۳۷۹ در تالار کنفرانس بیمارستان شریعتی برگزار می‌شود. در این جلسه پس از استماع گزارش‌های هیئت مدیره و بازرسان، انتخابات برای تعیین هیئت مدیره جدید برگزار می‌شود. از همکاران عضو انجمن تقاضا داریم که حتماً در این جلسه شرکت فرمایند و از دوستانی که مایل به عضویت در هیئت مدیره هستند خواهشمندیم در فرصت قانونی قبل از انتخابات نسبت به ثبت نام اقدام فرمایند.

- hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998;4: 1965-7.
13. Sakamoto D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol* 1995;69:3893-6.
  14. Van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari P, Van Shalkwyk DJ, et al. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. *Br J Cancer* 1985;51:713-26.
  15. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* 1992;15:948-63.
  16. Chisari FV, Klopchin K, Moriyama T, et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice. *Cell* 1989;59:1145-56.
  17. Kim CM, Koike K, Saito I, et al. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. *Nature* 1991;351:317-20.
  18. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Tokyo: Kanehara, 1992.
  19. Nakashima T, Kojiro M. Hepatocellular carcinoma. An atlas of its pathology. Tokyo: Springer, 1987.
  20. Okuda K, Musha H, Nakajima Y, et al. Clinico-pathological features of encapsulated hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1977;40:1240-5.
  21. Okuda K, Noguchi T, Kubo Y, et al. A clinical and pathological study of diffuse type hepatocellular carcinoma. *Liver* 1981;1:280-9.
  22. Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. Histological typing of tumors of the liver. Berlin: Springer, 1994.
  23. Omata M, Peters RL, Taffer D. Sclerosing hepatic carcinoma: relationship to hypercalcemia. *Liver* 1981;1:33-49.
  24. Okuda K, Musha H, Yoshida T, et al. Angiographic demonstration of growing casts of hepatocellular carcinoma in the portal vein by celiac angiography: the thread and streaks sign. *Radiology* 1975;117:303-9.
  25. Okuda K, Arakawa M, Kubo Y, et al. Right-sided pedunculated hepatocellular carcinoma: a form of adrenal metastasis. *Hepatology* 1998;27:81-5.
  26. Okuda K, Kojiro M. Small hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds. Neoplasms of the liver. Tokyo: Springer, 1987:215-26.
  27. Okuda K, Kojiro M, Okuda H. Neoplasms of the liver. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott, 1993:1236-96.
  28. Okuda K. Clinical aspects of hepatocellular carcinoma – analysis of 134 cases. In: Okuda K, Peters RL, eds. Hepatocellular carcinoma. New York: Wiley, 1976:387-436.
  29. Taketa K, Sekiya T, Namiki M, et al. Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology* 1990;99:508-18.
  30. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, et al. Measurement of serum levels of des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma by a revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity. *Cancer* 1999;85:812-8.
  31. Sheu JC, Chen DC, Sung JL, et al. Hepatocellular carcinoma: US evolution in the early stage. *Radiology* 1985;155:463-67.
  32. Takayasu K, Okuda K. Imaging in liver disease. Oxford: Oxford Univ Press, 1997.
  33. Okuda K, Obata H, Jinnouchi S, et al. Angiographic assessment of gross anatomy of hepatocellular carcinoma: comparison of celiac angiograms and liver pathology. *Radiology* 1977;123:21-9.
  34. Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1986;6:729-38.
  35. Okuda K. Natural history of chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. In: Zuckerman AJ, Thomas HC, eds. Viral hepatitis, 2nd Ed. London: Churchill Livingstone, 1998:309-18.
  36. Primack A, Voge CL, Kyalwazi SK, et al. A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in Ugandan patients. *Cancer* 1985;35:1357-64.
  37. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-28.
  38. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
  39. Konno T, Maeda H, Iwai K, et al. Effect of arterial administration of high molecular weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19: 1053-65.
  40. Sugiura N, Takara K, Ohto M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with ethanol injected under ultrasound control. *Acta hepatol Jpn* 1983;24:920.



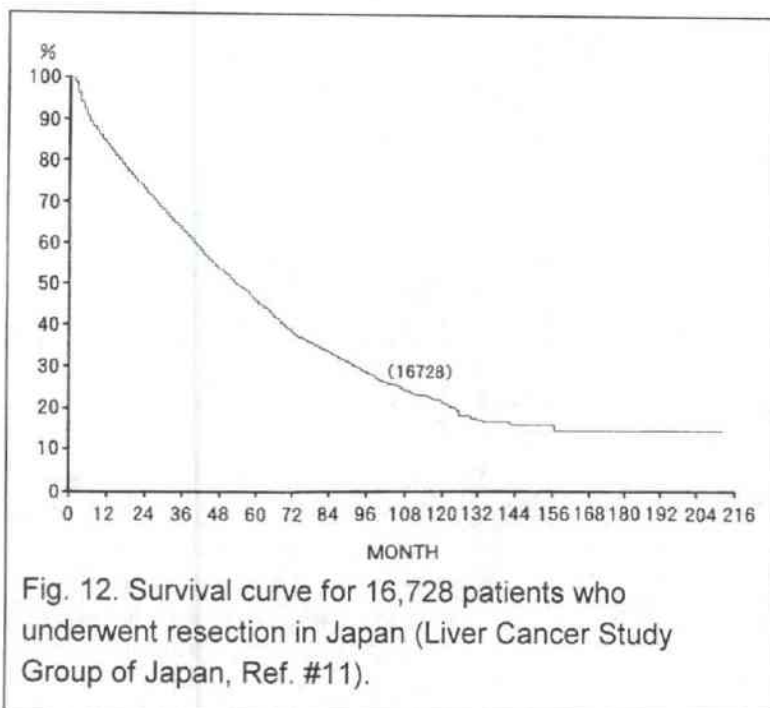


Fig. 12. Survival curve for 16,728 patients who underwent resection in Japan (Liver Cancer Study Group of Japan, Ref. #11).

Transcatheter arterial embolization (TAE), in which 1 - to 2 - mm Gelfoam particles are used, was first introduced in Japan in 1977. In 1979, Konno and Maeda synthesized a polystyrene-maleic acid, conjugated with neocarzinostatin (SMANCS) and administered it mixed with Lipiodol into the hepatic artery (39). Under such conditions, Lipiodol is cleared from the parenchyma within 2 weeks or so, whereas it remains in the cancer tissue almost indefinitely, effecting slow release of the drug-targeting

chemotherapy. Because SMANCS is not generally available, the practice is to prepare a mixture of the cytotoxic drug and Lipiodol with the aid of an angiographic agent having the same specific gravity as Lipiodol, a procedure called lipiodolization. The current trend is to treat inoperable cases with lipiodolization followed by TAE.

**Radiation Therapy.** With a linear accelerator, a slow and progressive tumor regression occurs, but it also causes a progressive atrophy of the liver parenchyma, leading to late hepatic failure in patients with Child C cirrhosis. A large radiation dose can be delivered with the heavy particle synchrotrone (such as proton and  $^{12}\text{C}$ ); the Bragg effect prevents tissue damages beyond the target.

**Local ablation therapy.** With the improved aiming using an ultrasound puncture transducer, we developed in 1983

a technique in which absolute ethanol is repeatedly injected directly into a small mass until the mass is deemed to be totally coagulated (40). This technique is now widely adopted, and the survival of patients treated by this modality was significantly prolonged. Acetic acid is mother agent to be used instead of ethanol. Heat coagulation has also been introduced on the same principle such as microwave coagulation or radiofrequency coagulation.

## References

1. Okuda K, Kondo Y. Primary carcinoma of the liver. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Bockus gastroenterology. Philadelphia: Saunders, 1991:5th Ed. 2444-87.
2. Berman C. Primary carcinoma of the liver. London: Lewis, 1951.
3. Higginson J. The geographic pathology of primary liver cancer. *Cancer Res* 1963;23: 1624-33.
4. Bosch FX, Munoz N. Hepatocellular carcinoma in the world: epidemiologic questions. In: Tabor E, DiBisceglie AM, Purcell RH, eds. Etiology, pathology, and treatment of hepatocellular carcinoma in North America. Woodlands, TX: Portofolio Publishing Co, 1991:35-54.
5. Yu S-Z. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:674-82.
6. Okuda K, Fujimori I, Hanai A, Urano Y. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987;47:4967-72.
7. Peters RL. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peters RL, eds. Hepatocellular carcinoma. New York: Wiley, 1976:107-68.
8. Szmunes W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: evidence for a causal association. *Prog Med Virol* 1978;24:40-69.
9. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671-5.
10. Iwama S, Ohnishi K, Nakajima Y, et al. A clinical study of hepatocellular carcinoma (HCC) in relation to hepatitis B seromarkers. Implications of non-A, non-B hepatitis. *Hepatology* 1982;2:117.
11. Liver Cancer Study Group of Japan. Follow-up of patients with primary liver cancer. Report 13. Kyoto: Shinko Publisher, 1998.
12. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al. The core protein of

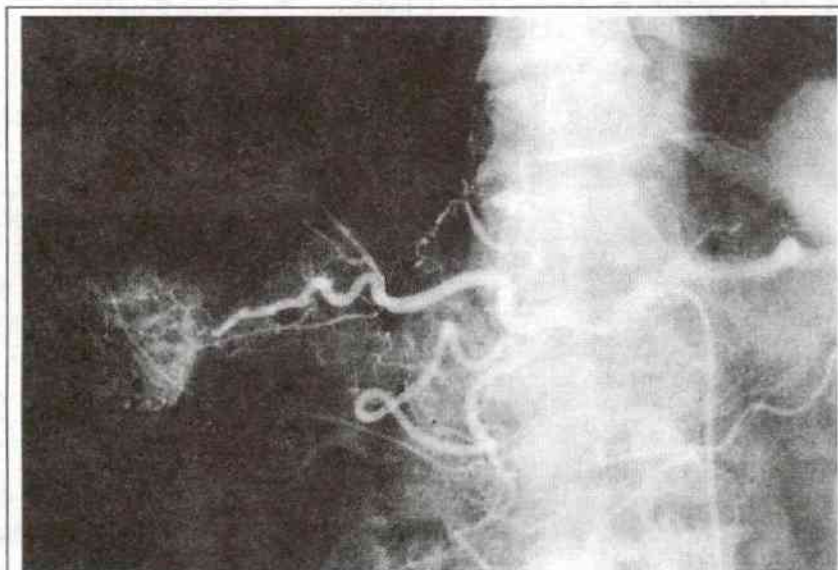


Fig. 11. Typical angiogram of a middle sized HCC which is hypervascular.

cancer. Even if this has been achieved, the underlying cirrhosis poses a constant threat of *de novo* emergence of HCC. A new HCC will develop from the cirrhotic nodules, which are preneoplastic themselves, one after another as the patient lives on. Posttreatment emergence of new lesions, often called recurrence, is common, making the prognosis poor even with successful treatment. There has always been a doubt as to whether early detection and early resection afford a permanent cure or a significant prolongation of survival. The available data clearly show that those fortunate patients with less advanced cirrhosis who have undergone successful resection or transplantation live much longer than those who did not have the same luck.

The prognosis of HCC largely depends on the size of tumor growth speed, which can be assessed from tumor doubling time, the degree of cirrhotic changes; and underlying disease. According to Primack and associates, who divided Ugandan patients into three stages (36), the median survival of least advanced cases (stage I) was 3 months and that of advanced cases (stage III) only 2 weeks. Our study made in 1985 in Japan (37) in which 850 patients were divided into three stages and the median survival of untreated stage I patient was found to be 8.3 months. None lived beyond 42 months. The staging scheme used in our study, which is now used by some European

investigators, is given in Table 4. In this scheme, only the size of the tumor and major cirrhosis-related factors (ascites and serum albumin and bilirubin) are considered.

### Surgical Treatment

Operative technique for resection has been vastly improved over the years, and considerable progress has also been made in the preoperative assessment of hepatic functional reserve, the type of operation to be used, and the extent of safe resection. The analysis of 16728 resected cases by the Liver Cancer Study group of Japan showed a median survival of 54 months and a 5-year survival rate of 45% (Fig. 12). Theoretically, liver transplantation before extrahepatic

spread is the best treatment in which a cirrhotic liver is replaced by a noncirrhotic liver and cancer removed. Early results were not very satisfactory because most cases had advanced HCC and survival rate was not much different from that will resection. More recent results with smaller HCC are remarkable (38).

### Nonsurgical Treatment

**Systemic Chemotherapy.** Many anticancer agents have been used singly or in combination through the intravenous or oral route, but the response rates have been low.

**Intraarterial chemotherapy.** The rationale for intraarterial administration is to deliver drugs directly to cancer tissue in high concentrations. Drugs are injected in a single bolus into the hepatic artery after angiographic assessment or by chronic infusion. A specially designed heparinized catheter has also been developed. Such a catheter is passed into the hepatic artery and the other end connected to a reservoir or bellows, which is then implanted subcutaneously.

**Arterial Chemoembolization and Targeting Chemotherapy.** Because HCC tissue, except for the capsule, depends on arterial supply, cancer cells die when arterial blood supply is interrupted.



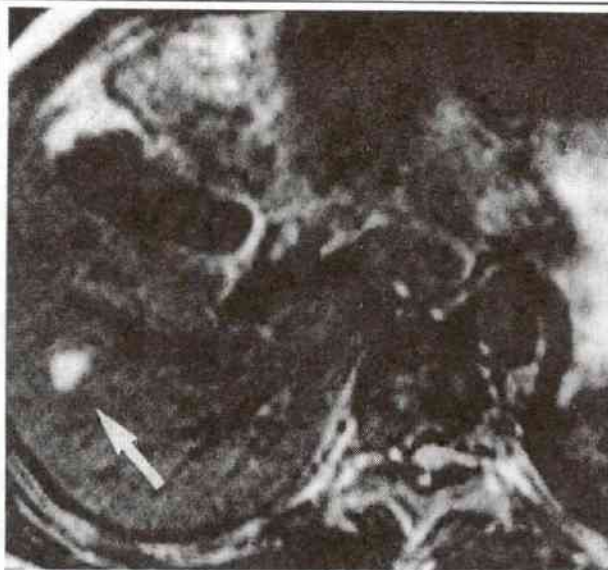


Fig. 10. Small HCC on T2-weighted image seen as a hyperintense mass (arrow).

fixed section in which a lesion was found by the prior plain CT scan. With faster CT scanners, such as helical CT, without the knowledge of tumor location, one can slice the entire liver while contrast medium is being injected at a high speed. One can catheterize the hepatic artery and carry out dynamic sequential CT to find an HCC enhanced during the arterial phase (CTA, CTHA). With the catheter replaced in the superior mesenteric artery, arterial portography is carried out and the liver is sliced while contrast medium is coming into the liver by way of the portal vein (CTPA). These angiographic CT procedures are most sensitive for small HCC (32).

**Magnetic resonance imaging (MRI).** The diagnostic accuracy of MRI is about the same as x-ray CT, but the former provides information that CT does not, such as blood flow and tissue diagnosis. HCC has prolonged T1 and T2 values and is perhaps best visualized by T1- and T2-weighted spin-echo techniques. HCC usually is of higher intensity than the parenchyma on T2-weighted images (Fig. 10) and of a lower intensity on T1 images. To improve tumor detection, several contrast agents are used, such as gadolinium, and superparamagnetic iron oxide (SPIO).

**Angiography.** HCC is arterially supplied and opacified early in the early phase of arteriography (Fig. 11). Although invasive, angiography provides

information that other modalities do not, and it often discloses small lesions that were missed by other imaging techniques. The catheter in the hepatic artery used for angiography can then be used for the purpose of chemoembolization. The characteristic angiographic features of HCC that have been well established include hypervascularity, neovascularity (tumor-associated arterial vessels), tumor stains, displacement of large arteries, encasement of arteries, vascular lakes and channels inside the tumor, arterioportal shunts, portal regurgitation, and a radiolucent rim in the late phase indicative of a capsule (33). An HCC is supplied by arteries, and therefore, the tumor usually is hypervascular and the feeding artery enlarged. Poorly differentiated HCC and some atypical HCC may not be hypervascular.

### Early Detection and Mass Screening

In the People's Republic of China, AFP measurements by an insensitive technique among a large number of adults in endemic regions in the 1970s detected a significant number of asymptomatic cases, many of whom subsequently underwent successful resections. In Japan, the first clinical attempt at detecting small HCC was made by this author in which patients with cirrhosis were followed by AFP measurements and periodic scintigraphy. It was learned then that when serum AFP levels started rising at an exponential rate, the tumor was already 4 to 5 cm in size (28). It has since been repeatedly shown that serum AFP levels usually are not much increased in small HCC. With the advent of real-time ultrasonography, the strategy for early HCC detection has changed to the current one in which abdominal ultrasonography is carried out every 3 to 4 months (34) along with AFP/PIVKAII measurement on patients with liver cirrhosis and advanced chronic hepatitis. CT examination should be done additionally at intervals of 6 to 8 months, because 3 to 7% of patients with cirrhosis due to HCV infection develop HCC per year (35).

### Clinical Course and Prognosis

The clinical course of advanced HCC is relentlessly progressive and the patient succumbs within a few months. The cure of HCC is not possible without total removal or complete destruction of the



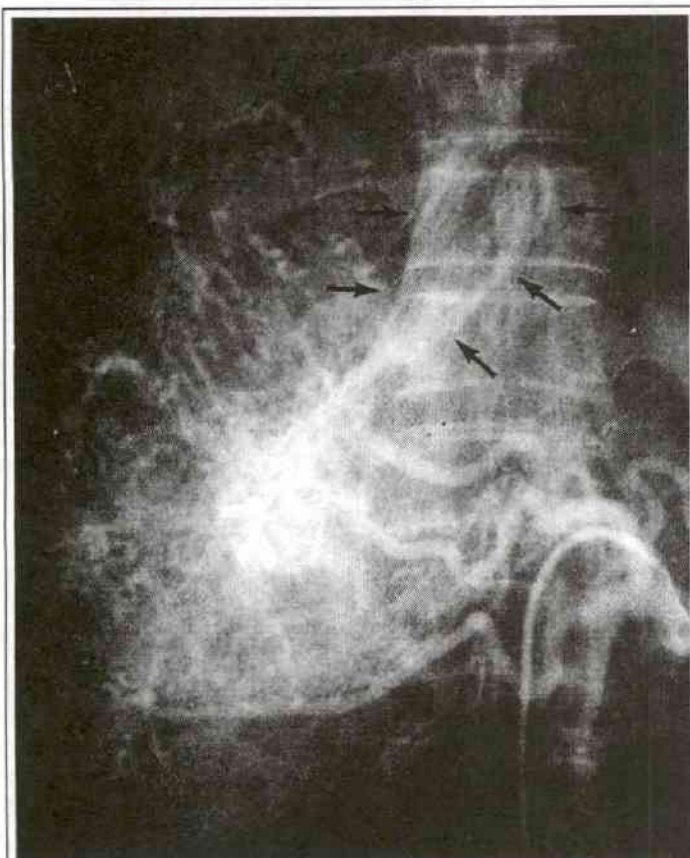


Fig. 9. The thread and streaks sign seen in the hepatic vein characterizing HCC thrombus which extends into the inferior vena cava.

## Imaging Diagnosis

**Plain radiography.** Chest films may demonstrate elevation of the right hemidiaphragm or coin lesions in the lung fields. Localized diaphragmatic elevation must be differentiated from partial eventration of the diaphragm.

**Radionuclide scanning.** Even with single-photon emission computed tomography (SPECT) or positron CT, the sensitivity is still inferior to ultrasonography and x-ray CT. Only half of hepatic lesions about 2 cm in size are visualized by SPECT. For these reasons, radionuclide scanning is much less frequently carried out for the diagnosis of hepatic tumors.

**Ultrasonography.** Real-time ultrasonography, using a linear, convex, or sector transducer, is a useful and practical method for detecting focal lesions. Ultrasonography should be carried out on

patients with suspected hepatobiliary disease before any diagnostic imaging is done. The echo pattern within the lesion varies with the tumor histology and usually is different from the parenchymal echo; the lesion may be demarcated by a hypoechoic rim (Fig. 8). Small HCCs usually are distinguished from a metastatic lesion because they typically are hypoechoic, whereas metastases of comparable sizes are isoechoic or hyperechoic.

For the detection of small HCC, ultrasonography is more sensitive than other imaging modalities, and without ultrasonography, early detection of HCC is not possible. Small HCCs of less than 2 cm often are found as hyperechoic lesions because fatty changes are common in extremely well differentiated early lesions, requiring differential diagnosis from hemangioma difficult. In a special technique called angioechography, a small amount of carbon dioxide or microbubble producing contrast agent is injected into the hepatic artery; a small HCC is seen as a clearly demarcated, hyperechoic lesion after several minutes from injection.

An important merit of ultrasonography is its capability of demonstrating major portal and hepatic veins and intravascular tumor invasion. Cavernous transformation of the portal vein that follows portal occlusion by HCC can also be readily recognized by ultrasonography as an irregular vascular structure in the hepatic hilum.

Another merit is its capability of determining tumor growth speed, or the doubling time (31).

**Computed Tomography (CT).** Neoplastic lesions in the liver usually are seen as areas of decreased attenuation, but occasionally they are isodense or hyperdense because of calcification. In the case of HCC, dynamic CT or intravenous bolus injection enhancement rather than slow contrast injection is most desirable. With this technique, an arterially supplied HCC is quickly enhanced before the parenchyma receives enough contrast medium to be enhanced (Fig. 9), producing a strong and positive contrast (32). The contrast subsequently is reversed, with the mass becoming lower in density relative to the parenchyma, which is now enhanced, because arterially enhanced HCC is quickly de-enhanced.

Conventional dynamic CT is carried out in the



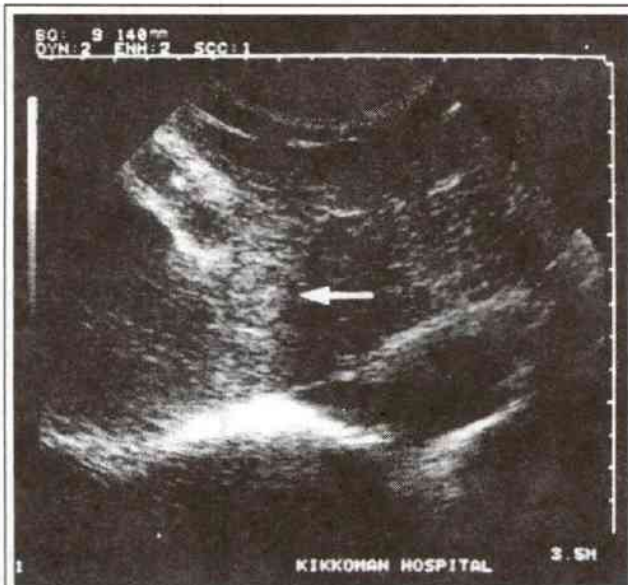


Fig. 8. Ultrasound finding of a 2 cm HCC. Note the surrounding hypoechoic rim (arrow).

Rapidly progressive anemia is suggestive of bleeding from the tumor into the peritoneal cavity. Erythrocytosis as a paraneoplastic syndrome is uncommon but does occur.

**Blood Chemistry.** In the advanced stage, serum levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), and alkaline phosphatase (ALP) are elevated.

An important biochemical feature of HCC is a large difference between AST and ALT, the former being higher and the difference becoming greater with the progression of the disease.

**$\alpha$ -Fetoprotein (AFP).** The biologic properties of AFP and albumin are similar, and the major control of AFP synthesis is at the level of gene transcription. Values above 1000 ng/mL are highly suggestive of HCC. Because levels above 400 ng/mL seldom are seen in benign liver diseases, values around 400 ng/mL often are used as the cutoff value. However, it seldom proves diagnostic in small HCCs.

**Fucosylated AFP.** HCC-derived

AFP is fucosylated at N-acetyl-glucosamine whereas the AFP molecule derived from the yolk sac is not. A significantly higher proportion of AFP binds to lentil lectin in patients with HCC (45%) than in those with benign liver diseases (4%). Similarly, binding to jack bean lectin (concanavalin A) may distinguish HCC from other AFP-producing tumors. Taketa and coworkers (29) suggested that simultaneous analysis of lentil lectin A-reactive AFP-L3 and erythroagglutinating phytohemagglutinin-reactive AFP-P4 was effective in monitoring the evolution of HCC in patients with cirrhosis.

**Des- $\gamma$ -Carboxy prothrombin.** In the synthesis of prothrombin (factor II), vitamin K (K) is required in the  $\gamma$ -carboxylation of the glutamic acid residue (Glu) of prothrombin precursors. In K deficiency such as one after ingestion of K antagonists (warfarin), the 10 Glu of the prothrombin molecule are not fully carboxylated. As a result, des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP), which lacks the coagulant activity, appears in blood. This abnormal prothrombin is also called PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II).

DCP elevation is more specific for HCC than AFP. There is no correlation between DCP and AFP levels in patients with HCC, and the combination of these two tests should improve nonimaging diagnosis of HCC (30).

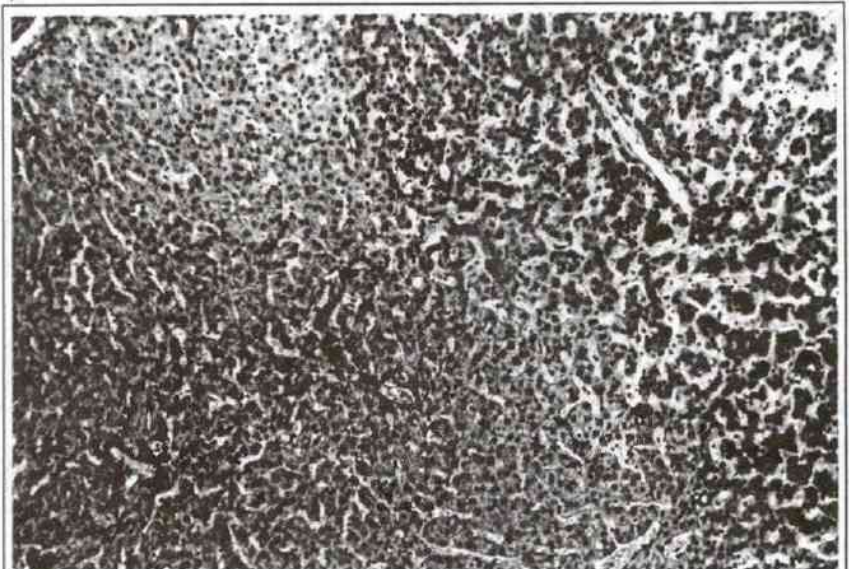


Fig. 7. Well-differentiated early HCC (to the right). Cellularity and staining are increased.



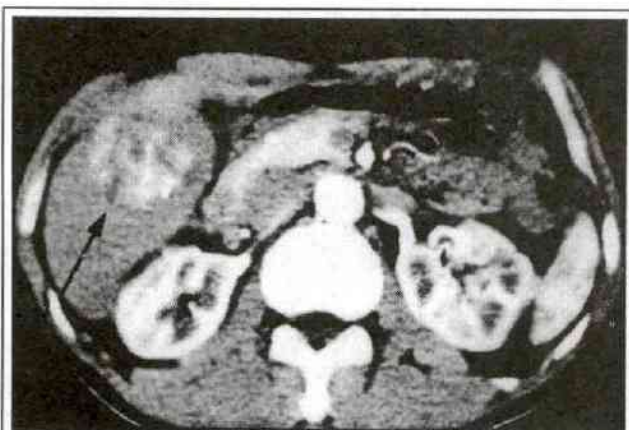


Fig. 6. Early enhancement following bolus contrast injection before liver parenchyma is enhanced. Note a mosaic pattern of the tumor (arrow).

former, and the differences seem to be due to more frequent advanced cirrhosis in Japanese patients. Small HCCs, more frequently detected in recent years by improved imaging techniques and regular checkup of chronic liver disease, usually are not associated with any symptoms caused by tumor (27).

**Clinical manifestations.** When the patient is found to have a liver mass, which usually is the case in countries that have no early-detection program, the upper abdomen visibly protrudes. An arterial bruit is commonly heard over the mass, suggesting a hypervascular or an arterialized tumor. The right diaphragm often is elevated. Ascites and jaundice are mostly caused by preexisting cirrhosis and tumor invasion. Berman (2) divided his patients seen in Johannesburg into five clinical types: frank cancer (typical presentation), acute abdominal cancer (rupture and hemoperitoneum), febrile cancer, occult cancer (patients seen for other reasons and tumor found), and metastatic

cancer (such as bone metastasis). This classification applies only to advanced cases. The size of cancer in patients seen at major gastrointestinal centers in Japan is smaller than 5 cm in more than half, and these patients have only the sign attributable to cirrhosis. In Hong Kong, one fifth of patients with HCC seen at a surgical unit had a ruptured tumor. Palpation of a large liver with suspected HCC should be done with utmost caution (28). Emergency celiac angiography may be carried out for arterial embolization, which stops the bleeding.

### Diagnosis

Biopsy entails a certain risk of bleeding, particularly when the target mass is near the liver surface. Diagnosis of HCC is still possible without histologic confirmation if the liver is cirrhotic, a space-occupying lesion is discerned by imaging, and serum levels of AFP or des- $\gamma$ -carboxy prothrombin are high. Diagnosis of cirrhosis is not difficult with modern imaging.

### Laboratory Findings

**Hematology.** Pancytopenia may be present as a result of splenomegaly caused by portal hypertension.

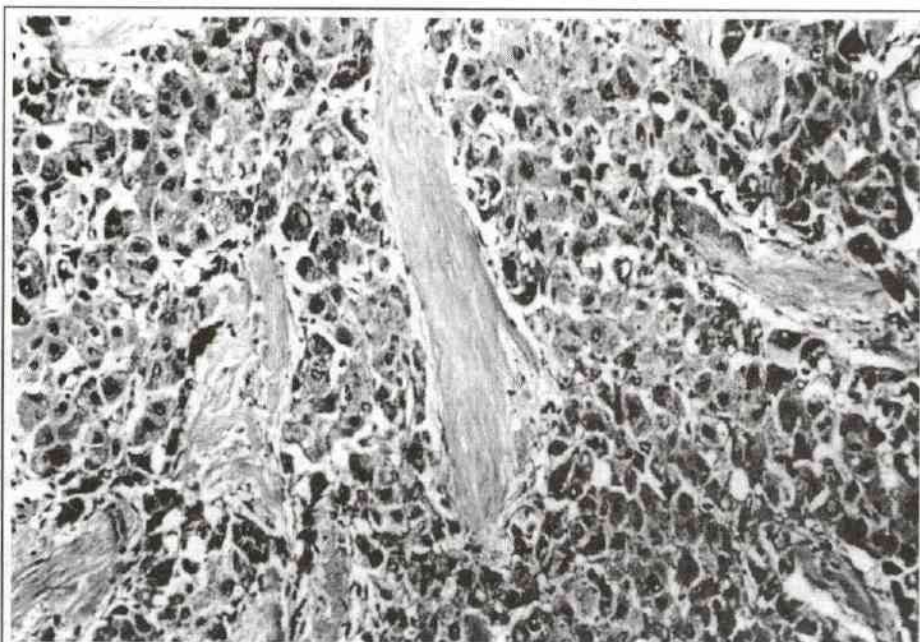


Fig. 5. Fibrolamellar carcinoma characterized by eosinophilic cytoplasm of cancer cells and very thick fibrous stroma. This type is common among young Caucasians, not among Orientals.



### Invasion of hepatocellular carcinoma into vessel and ductal systems

Hepatocellular carcinoma distinguishes itself from secondary liver cancers by its propensity to invade into and grow within the portal vein, hepatic vein and bile duct. With modern imaging, tumor growth in the portal vein and inferior vena cava and atrium, is readily recognized. HCC thrombi in the portal vein are either actively growing or necrotic. If actively growing (Fig. 8), it has arterial supplies within the tumor thrombus with frequent hepatofugal blood flow within the portal vein. By angiography, arteries within a tumor thrombus are delineated presenting the so-called thread and streaks sign (24) (Fig. 6).

Hepatocellular carcinoma growth in the bile duct system is not very uncommon. It was seen in 10% of autopsy cases. If it occurs in a major bile duct, there will be an acute rise in serum bilirubin frequently associated with right upper quadrant pain, mimicking stone disease.

### Pedunculated HCC

Hepatocellular carcinoma may grow mainly outside the liver. Such a tumor is called extrahepatic growth of HCC or pedunculated HCC. We recently found that most right-sided pedunculated HCCs are a fusion product of a metastatic adrenal HCC and the liver (25).

### Minute HCC and HCC in the early stage

The characteristics of small HCCs in the early stage is that most are well differentiated. Those well-differentiated small HCCs are characterized by a various combination of the following features: (1) increased cellularity with an increased nucleus/cytoplasm ratio and increased staining affinity (eosinophilic or basophilic); (2) irregular, thin trabecular pattern with frequent pseudoglandular or acinar structures (Fig. 7); and (3) frequent fatty changes. In about one third of minute HCCs up to 2 cm in diameter, the tumor nodule consists of more

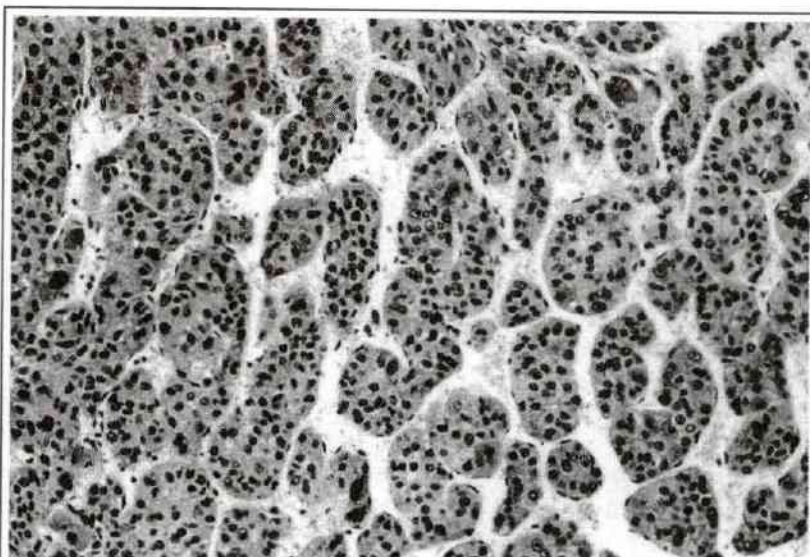


Fig. 4. Trabecular type HCC. Cancer cell cords are lined by endothelium and surrounded by blood sinusoids.

than two cancerous tissues of different groups of cells of varying grades of differentiation, from well to moderately differentiated. Less differentiated cancerous tissue is almost always surrounded by well-differentiated ones, and the areas of well-differentiated cancerous tissues diminish in size as the tumor size increases.

### CLINICAL FEATURES

**Past and personal histories.** Many patients with HCC in developed countries in which adults often undergo a medical checkup have current or past histories of chronic liver disease. In a survey conducted in Japan, about 60% were aware of having cirrhosis, and about 50% of them had past or ongoing chronic hepatitis. A history of acute hepatitis was elicited in about one sixth of these patients, but it could have been an acute exacerbation of chronic B hepatitis in HBsAg-positive cases.

General malaise, upper abdominal pain, anorexia, abdominal full sensation, weight loss, ascites, palpable mass, nausea, vomiting, jaundice, fever, leg edema, hematemesis, and melena are the presenting symptoms among Japanese patients. Among South African rural blacks, most patients present with abdominal pain and 35% have fever (2). Symptoms mainly caused by cirrhosis, such as ascites, pedal edema, and jaundice, are more common among the



**Table 4. Three stages of the disease (Okuda\*)**

Stage	Tumor size		Ascites		Albumin		Bilirubin	
	>50% (+)	<50% (-)	(+)	(-)	<3g/dl (+)	>3g/dl (-)	>3mg/dl (+)	<3mg/dl (-)
I		(-)		(-)		(-)		(-)
II					1 or 2 (+)			
III					3 or 4 (+)			

+: sign of advanced disease.

\* Ref. 37

worldwide.

**Trabecular type (sinusoidal).** The tumor cells grow in cords of variable thickness separately by flat endothelial cells. The endothelial cells, usually inconspicuous, sharply define the trabeculae. In well-differentiated HCC, the tumor cells are arranged in two- to three-cell thickness, presenting a thin trabecular pattern (Fig. 4).

**Pseudoglandular type (acinar)** This type of HCC shows a variety of gland-like structures, but the basic trabecular structure remains recognizable. Canaliculi, with or without bile, often are recognizable and may be dilated into gland-like spaces.

**Compact type.** This is basically a trabecular pattern, but the tumor cells grow in an apparently solid mass and the blood spaces are rendered inconspicuous by compression.

**Scirrhous type.** Areas with abundant fibrous stroma separating cords of tumor cells are most often seen after radiation, chemotherapy, or infarction. This type of HCC should not be confused with HCC of the fibrolamellar type.

**Sclerosing carcinoma.** When Omata and Peters (23) analyzed 30 cases of this type in 1981, the cell origin was hepatocellular in 63%, ductal in 20%, and in the remainder it was mixed or indistinguishable between the two cellular origins. They emphasized frequent (69%) hypercalcaemia. In Japan, hypercalcaemia is much less common.

**Clear cell HCC.** The cancer cells in clear cell HCC have a clear cytoplasm with a small nucleus. the clear appearance is due to increased levels of glycogen or fat. Cancer cells are usually well differentiated, and some claim this type to have a better prognosis or longer survival, although others disagree.

**Fibrolamellar carcinoma.** This histologically distinct carcinoma derived from the hepatocyte is virtually non-existent in Japan, whereas it occurs in 2-12% of all HCC in the West. It is characterized by eosinophilic neoplastic hepatocytes separated into cords by lamellar fibrous strands (Fig. 5). Among Caucasians, HCC in young adults is mostly of this type.

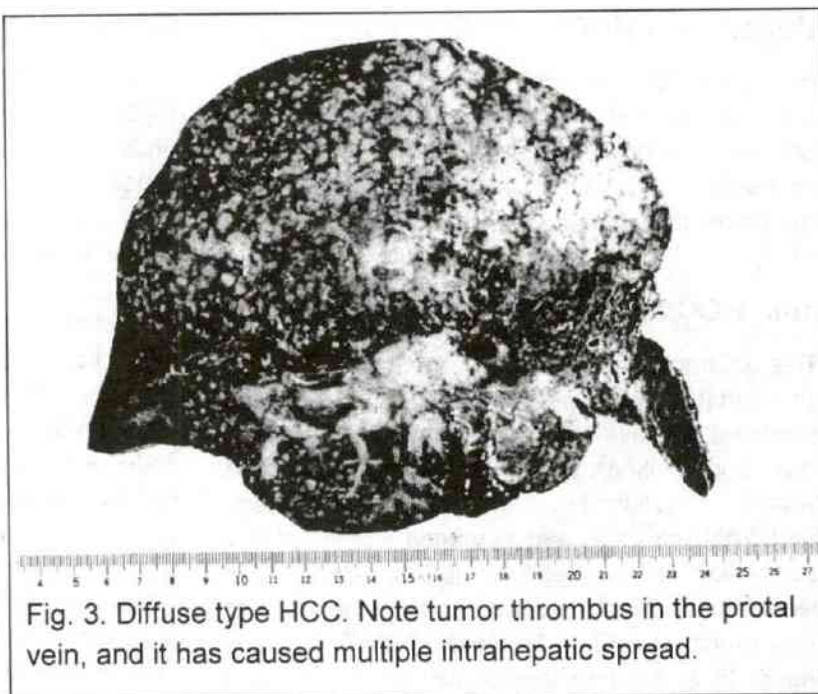


Fig. 3. Diffuse type HCC. Note tumor thrombus in the portal vein, and it has caused multiple intrahepatic spread.



**Table 3. The rate of HCC appearance in patients with viral cirrhosis**

Senior author	Country	Number of patients followed	Annual rate (%)
Oka	Japan	140	6.5
Colombo	Italy	447	3.2
Ikeda	Japan	795	5.0 (Calone)
Sato	Japan	361	3.0
Pateron	France	118	5.8
Cottone	Italy	147	4.4

(Modified from Munoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds. Neoplasms of the liver. Tokyo, Springer, 1987, p3)

stage.

The use of transgenic mice, the technique to introduce defined DNA sequences into the germline of mice, provides a powerful means to study the pathologic consequences of deregulated gene expression and carcinogenesis. Chisari and colleagues (16) introduced into transgenic mice the HBV BgIIIa fragment containing genes for envelope proteins, HBV enhancer element, and the X open reading frame and its putative promotor sequences downstream of mouse albumin promotor and enhancer sequences. The mice developed severe, prolonged hepatocellular injury that initiated a programmed sequence within the liver characterized by inflammation, regenerative hyperplasia progressing to neoplasia. Using transgenic mice Kim et al (17) showed the HBV X-gene alone produced HCC.

## Pathology

The gross anatomic classification of HCC proposed by Eggel in 1901 has been widely used up to the present time. He classified HCC into massive, nodular, and diffuse types. It has become difficult, however, to classify relatively small, surgically resected HCCs using Eggel's classification, which is based on autopsy cases with an extensively advanced tumor. The Liver Cancer Study Group of Japan has recently subclassified Eggel's nodular type HCC into four types to be adaptable to relatively small

HCCs -- single nodular with and without perinodular tumor growth, confluent multinodular, and multinodular (18). Nakashima and Kojiro (19) classified advanced HCC according to the difference in the growth pattern with consideration of capsule, cirrhosis, and portal vein tumor thrombus.

**Infiltrative type.** This is the same as the spreading type in the Okuda-Peters-Simson classification. A typical infiltrative type is seen in HCC without liver cirrhosis, in which the tumor-nontumor boundary is irregular and indistinct.

**Expansive type.** This is well demarcated, nodular, and, frequently encapsulated (Fig. 2). Most HCCs of this type are associated with liver cirrhosis. This type may be subclassified into single nodular and multinodular. The former is clearly demarcated and usually with a distinct fibrous capsule that is also called encapsulated HCC.

**Mixed expansive and infiltrative type.** This constitutes about 33% of advanced HCCs.

## Encapsulated HCC

HCC growing in an expanding pattern often acquires a distinct fibrous capsule and the clinical course is generally benign because the growth speed of the tumor is slow and the cancer cells are well differentiated, often producing bilirubin and sometimes also albumin (20). More than half of HCC in Japan are of this type. The capsule is readily recognized by ultrasound, computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging.

**Diffuse type HCC.** This is a gross pathological type emphasized by Eggel who described it as being indistinguishable from cirrhosis nodules, but all such cases we studied represented disseminated intrahepatic spread through the portal vein system occurring within a short period of time (21)(Fig. 3).

## Histology

The histologic structure of HCC resembles that of a normal liver, in that the tumor parenchyma comprises a liver cell cord-like (trabecular) structure and the stroma consists of a sinusoid-like blood space lined by a single layer of endothelial cells.

The histologic classification proposed by the World Health Organization (WHO) (22) has been accepted



1977, and it has been steadily declined up to 16.7% in 1994-95 (11).

The natural history of those patients with hepatitis C is such that the disease looks deceptively benign in the early stage but ends up with cirrhosis and HCC. In Japan, Italy and France, 3 to 6.5% of patients with C-cirrhosis develop HCC annually (Table 3). The interval between acute hepatitis C and development of HCC is about 30 years.

HCV is a ribonucleic acid (RNA) virus and is not reverse transcribed to DNA; its oncogenic association is not explained by integration of genomic material into the host chromosome. Recent studies in Japan have shown that HCV core protein produces HCC in transgenic mice (12) and NS3 protein transforms NIH3R3 cells (13).

### Chemical Carcinogens.

**Aflatoxins.** Aflatoxins are produced by *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. AFB1 is the most toxic and most carcinogenic of all analogues. Chronic AFB1 feeding induces liver cancer in many animal species, such as the rat, mouse, marmoset, monkey, rainbow trout, guppy, salmon, duck, and ferret. Based on such epidemiologic data and food analyses, a causative role for aflatoxins in hepatocarcinogenesis in humans has been strongly suggested in Africa and Southeast Asia. According to Van Rensburg and coworkers (14), the degree of food contamination by aflatoxins and HCC incidence are closely and significantly correlated. In Qidong County in China, north of Shanghai across the Yangtze River, farmers

in the newly reclaimed coastal region had difficulty getting water from the ground. According to Yu (5), there was a crude HCC death rate of 62 to 101/100,000/yr among those who were drinking stagnant ditch water around their houses as contrasted with 0 to 11.9 deaths/100,000 among well-water drinkers. It was subsequently found that the ditch water contained a blue-green algal carcinogen, microcystin.

### Pathogenesis

The molecular mechanism for hepatocarcinogenesis is not yet well understood. The activation of protooncogenes brought about by various mechanisms that affect the structure and expression of these regulatory genes is believed to play an important role in the formation and progression of tumors. Carcinogenesis is a multistep process and activation of a single oncogene or a single mutation does not complete the transforming process. The results of studies of protooncogene expression in HCC tissue vary with the investigator, and no single oncogene has been shown to be preferentially or always activated in human HCC (15).

It has been shown that colorectal carcinogenesis requires at least four steps as the histopathology of the mucosa changes from a small adenoma to overt carcinoma – ras gene mutation, allelic deletions at chromosomes 5q, 18q, and 17p. Little is known about suppressor genes in hepatocarcinogenesis except that mutation occurs in the p53 gene in HCC, but it seems a late event, not required in the premalignant

**Table 2. Cohort Studies on HBsAg carriers and HCC risk**

Area/Country	Cohort		HCC Risk
	Total	HBsAg-positive	
Taiwan	22,707	3454	104.0
Japan, Tokyo (Sakuma 88)	25,547	513	30.0
United States, New York	--	6850	9.7
England/Wales	--	3934	42.0

(Modified from Munoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak KG, eds. Neoplasms of the liver. Tokyo, Springer, 1987, p3)



Thus, there is a distinct sex prevalence not only in the incidence rate but also in time trends. In Los Angeles, the rate of HCC among all autopsies was 0.15% in 1918 to 1953; it rose to 1.48% in 1964 to 1983 (7).

**Relation to cirrhosis.** Most patients with HCC have chronic liver disease, notably virus-induced cirrhosis. It is the underlying disease in 80% to 90% of patients with HCC in most countries. Cirrhosis is less common and HBsAg much more frequently positive in young patients. Studies in Japan clearly showed that cirrhotic livers with large nodules and thin stromas are more commonly associated with HCC than livers with small nodules and thick stromas. The former type is assumed to have greater regenerative activities of hepatocytes with increased DNA synthesis, and hence more frequent rearrangements of DNA sequences in the chromosomes. Macronodular cirrhosis is more commonly associated with hepatitis  $\beta$  virus (HBV) infection and is more prone to hepatocarcinogenesis, but the association of HBV and HCC is even stronger among young HCC patients without cirrhosis. More recently, hepatitis C virus (HCV)-associated cirrhosis is increasing and HCC is more frequently associated with HCV. In Japan, death due to HCC was about 30% among patients with cirrhosis before 1970, but this rate has steadily increased to the current 85%.

### Etiologic factors

**HBV infection.** When the close relation between HBV infection and HCC incidence was found, it was thought that the age-old enigma of its close association with cirrhosis was resolved: both cirrhosis and HCC were caused by HBV infection. It turned out that HBV is not an oncovirus. Worldwide, there is a

certain parallelism between the HBsAg carrier rate and the incidence rate of HCC; the carrier rate is high in areas of high HCC incidence and low in areas of low HCC incidence (8). There are exceptions to this geographic relation.

Familial clustering of HBV-related diseases, including HCC, is common throughout the world. It is due to vertical transmission of HBV from a hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive mother to her children. Cohort studies showed that HBsAg carriers have a significantly higher risk of developing HCC (Table 2). DNA extracted from HCC tissue taken from HBsAg-positive patients often contains HBV DNA demonstrable by the Southern blot hybridization technique, showing integration of HBV DNA into the chromosomal DNA of the host. However, integration is random without a set pattern.

**Hepatitis C virus.** HCV is transmitted not only by blood transfusion but also through skin wounds, and causes chronic hepatitis that ensues acute infection. In due time, cirrhosis develops in such patients, and after an interval of about 30 years from acute infection, HCC develops in Japan (9). The causative role of non-A, non-B hepatitis virus in HCC was first suspected by this author in Japan in 1982 (10) because many patients with cirrhosis negative for HBsAg who had had blood transfusions in the long past began developing HCC in the late 1970s. It has also been noted that the relative proportion of HBsAg-positive cases among all patients with HCC is steadily declining with increasing HBV-unrelated cases, although the absolute number of HBsAg-positive cases remains rather constant. The data compiled by the Japan Liver Cancer Study Group showed the HBsAg positive rate to be 40.7% in the period up to

**Table 1. Frequency of primary liver cancer among all cancers and relative to other major cancers in developed countries**

Organ	Males (%)			Females (%)		
	Japan	USA	England and Wales	Japan	USA	England and Wales
Stomach	25.4	3.3	7.8	22.5	2.5	5.6
Lung	19.0	34.3	33.8	10.7	19.2	15.3
Liver	13.6 (3rd)	1.7	0.9	7.4 (6th)	1.3	0.8
Pancreas	5.7	4.5	4.1	6.5	5.5	4.6

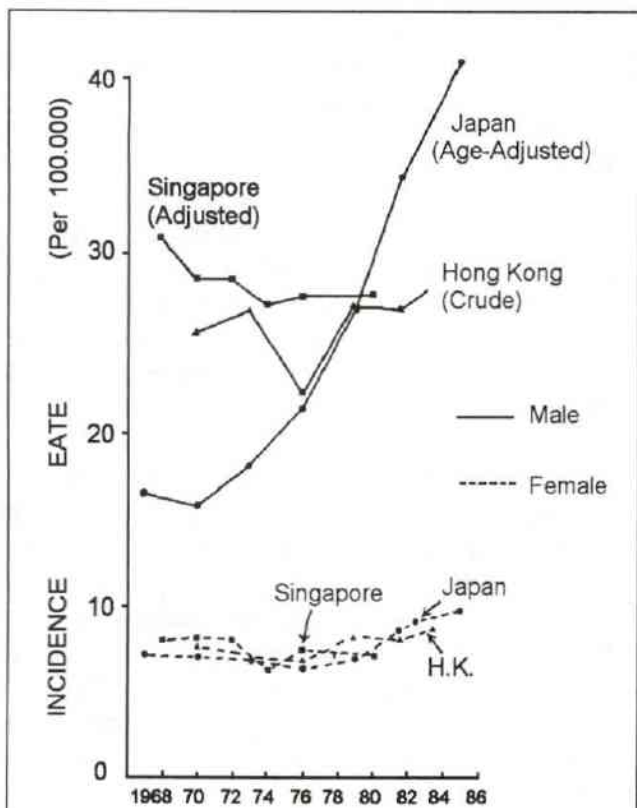


Fig. 1. Time trends in incidence rate for primary liver cancer in Japan, Singapore and Hong Kong (Ref. #6).

Israel, the area formerly known as West Germany, Denmark, Yugoslavia (Slovenia), Hungary, India (Bombay), and Pakistan (4). The relative significance of this type of cancer among all cancers may be appreciated from the age-standardized cancer rates shown in Table 1.

China has a unique history of cancer epidemiology study. During the period from 1972 to 1977, a huge number of medical personnel were mobilized in a mass survey on cancer incidence in 840 million people. It was found that the main endemic areas for liver cancer are along the southeast coast, particularly the deltas, valleys, and islands. The hyperendemic areas have a standardized mortality of more than 60 per 100,000 per year, whereas in low-incidence areas, it is less than one tenth this figure (5).

**Time Trends.** In the national Registry of Autopsies published annually by the Japan Pathological Society, which records nearly 90% of all individual autopsy cases compiled by major hospitals throughout the country, HCC constituted 1.91% among 19,356 necropsies in 1958 to 1959 in Japan. This rate steadily increased in the ensuing 30 years to the current (1995 to 96) 8.42%, demonstrating an indisputable increase. The same trend was verified by our study based on the cancer registry in the Osaka area (6). In this study, the incidence rate was found to have risen from 16.3/100,000/yr in 1966 to 1968 to 40.9 in 1984 to 1986 among males, but peculiarly, the increase among females was much less (Fig. 1).

sub-Saharan African natives, and in the Far East (1).

Berman (2) and later Higginson (3) called world attention to the extremely high incidence rate of HCC among the male black population (Shangaan tribe) in Mozambique. The incidence rates among countries may be divided into the high-incidence areas and peoples (more than 20 per 100,000 per year), which include Mozambique, Zimbabwe, Senegal, Singapore Chinese, South African blacks, China, Taiwan, and Japan (after 1976); the intermediate-incidence areas and peoples (5 to 20 per 100,000 per year), which include Singapore Malay, Singapore Indians, Brazil (Recife), Nigeria, Indians in South Africa, Switzerland (Geneva), Poland, Spain, New Zealand Maori, American Indians, Jamaica, Cuba, and Canadian Inuits; and the low-incidence areas and peoples (less than 5 per 100,000 per year), such as New Zealand whites, Sweden, the United Kingdom, Ireland, Mauritius, Norway, whites and blacks in the United States, Australian whites, Algeria, Canadian whites,

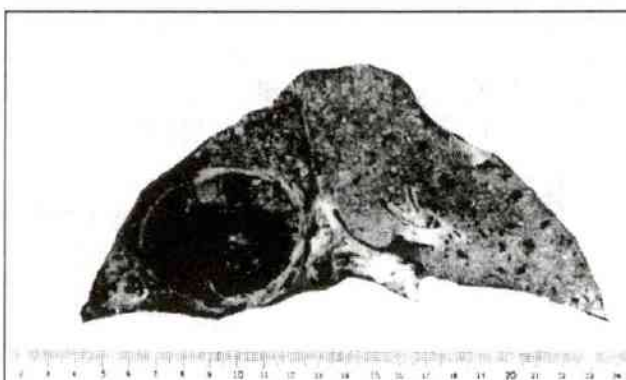


Fig. 2. HCC of an expanding growth type acquiring a fibrous capsule. This gross type is very common in Japan unlike among South African blacks.



# Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Kunio Okuda

Department of Medicine, Chiba University School of Medicine Chiba, Japan

## Definition

HCC is a malignant tumor composed of cells that resemble or are derived from the hepatocyte. It usually occurs in association with chronic liver disease, most frequently with cirrhosis. Several histologic types with certain clinical characteristics are recognized. The prognosis usually is poor, depending not only on the extent of tumor invasion at diagnosis but also on the disease state of the noncancerous hepatic parenchyma.

نویسندگان مجلات گاستروانترولوژی جهان و بر عهده گرفتن ریاست کنگره‌ها و نوشتن فصولی در کتاب‌های گوارش به عمل آمد. ایشان تا زمان بازنشستگی تنها به زبان انگلیسی و در مجلات انگلیسی زبان ژاپنی و بین‌المللی ۳۳۹ کار علمی منتشر کرده‌اند. از ایشان یک کتاب ۸۰۰ صفحه‌ای به نام *Imaging in Live diseases* (Wiley Publish Company, New York) در ۱۹۷۶ منتشر شده است که چاپ دوم آن نیز به زودی منتشر خواهد شد. پروفیسور آکودا در سال ۷۸ - ۱۹۷۷ ریاست انجمن گاستروانترولوژی ژاپن و در سال ۸۰ - ۱۹۷۸ ریاست انجمن بین‌المللی بیماری‌های کبد و از ۸۶ - ۱۹۸۲ و ایس پرزیدنت جامعه جهانی گاستروانترولوژی (OMGE) را بر عهده داشته‌اند و از آن موقع تا به حال رئیس افتخاری این جامعه هستند. همچنین عضو هیئت نویسندگان ده مجله علمی بوده‌اند (از جمله از سال ۸۵ - ۱۹۸۱ در *Hepatology*). دو سال پیش در کنگره جهانی گاستروانترولوژی در وین بزرگترین مدال علمی گاستروانترولوژی (Bockus Medal) به پروفیسور آکودا اهدا شد و هم‌اکنون سردبیر مجله علمی آسیایی گاستروانترولوژی (*Journal of Gasotroenterology and Hepatology*) هستند که در استرالیا چاپ می‌شود و دارای سطح بالای علمی است. همکار دیگر ایشان در این مجله، Prof. S.K. Lam از هنگ کنگ هستند.

خانم پروفیسور Sheils Sherlock و آقای پروفیسور Hans Popper که هر دو از هپاتولوگ‌های نامدار نیمه دوم قرن بیستم محسوب می‌شوند از ایشان در زمان بازنشستگی به عنوان هپاتولوگ مشهور جهان و فردی منحصر به فرد در آسیا نام برده‌اند.

در سال‌های بعد از انقلاب اسلامی، چند تن از پزشکان ایرانی به طور کوتاه یا بلندمدت، میهمان بخش ایشان در ژاپن بوده‌اند و از مهربانی، کمک و راهنمایی‌های ایشان بهره‌مند شده‌اند.

برای ما افتخار بزرگی بود که پروفیسور آکودا با قبول مخارج شخصی سفر به ایران، در اولین کنگره بین‌المللی انجمن متخصصین گوارش ایران در آبان ۱۳۷۸ شرکت و دو سخنرانی داشتند که متن یک سخنرانی را با تغییراتی برای چاپ در مجله گوارش فرستاده‌اند که در این شماره آورده‌ایم. سردبیر



معرفی نویسنده: آقای پروفیسور کونو آکودا ۷۴ سال دارند و ۶ سال پیش با سمت ریاست بخش داخلی دانشگاه Chiba در ژاپن بازنشسته شدند. ایشان بعد از تحصیل پزشکی در ژاپن چند سالی در آمریکا به پژوهش در متابولیسم ویتامین B12 مشغول بودند و در همان زمان به رشته هپاتولوژی گرایش یافتند. پس از مراجعت از آمریکا به ژاپن، گروهی تحقیقی برپا کردند و با پرکاری چشمگیر و زیربنایی و با کمک همکاران متعدد، یک مرکز مهم پژوهش در بیماری‌های کبد را در ژاپن به وجود آوردند. از جمله کارهای مشهور ایشان، ابداع سوزن مخصوص جهت کولانژیوگرافی از راه پوست و کبد (PTC) است که به نام سوزن شیبایا (Chiba Needle) معروف است و از سال ۱۹۶۰، برای تشخیص بیماری‌های کبدهای کلستاز کبدهای به کار می‌رود. پروفیسور آکودا در زمینه‌های Angiography و Portography کبد، متدهای تصویری بیماری‌های کبد کارهای اساسی منتشر کرده‌اند و بخصوص در سرطان اولیه کبد و سیر آن تحقیقات بسیار گسترده و طولانی مدت، انجام داده‌اند. طبقه‌بندی سرطان کبد، که امروزه به نام ایشان در جهان مورد قبول همه قرار گرفته است از جمله کارهای ایشان است.

فعالیت‌های علمی پروفیسور آکودا در شناخت بیماری‌های کبدهای و مطالعات بسیار دقیق با تعداد بسیار زیاد بیماران از سال ۱۹۷۰ به بعد چنان مورد توجه قرار گرفت که از ایشان دعوت‌های زیادی برای سخنرانی و شرکت فعال در هیئت

## Epidemiology

**Geographie Prevalence.** It has been established that the incidence of HCC varies considerably with the geographic region perhaps because of differences in

the major causative factors and their frequencies. Whereas the incidence is low among whites, it is much higher among the blacks in Mozambique, the