

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۰/۱۴

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۳/۱۲/۱۲

سال ۱۰، شماره ۴۴، خرداد و تیر ۱۳۸۴، صفحات ۹۷ تا ۱۰۲

بررسی موارد سرطان کبدی اولیه در مراکز مبارزه با بیماری ها و انستیتو کانسر در سال های ۷۹-۱۳۶۵

رویا شرافت کاظم زاده^{۱*}، سعید شهرازا^۲، دکتر حمید ممقق شلمانی^۳، بابک نوری نیر^۴، شاهین انصاری^۵، میترا غازیانی^۶، مامد قطبی^۷، دکتر ممد علی ممققی^۸،
دکتر علیرضا موسوی جرامی^۹، ممد مهدی گویا^{۱۰}، سید یوادمیرمسنی مقدّم^{۱۱}، دکتر ممد رضا زالی^{۱۲}

چکیده

سابقه و هدف: نظر به شیوع سرطان کبدی اولیه و اپیدمیولوژی متفاوت آن در کشورهای مختلف و عدم اطلاع از وضعیت آن در کشور و به منظور تعیین موارد سرطان کبدی اولیه، این تحقیق روی موارد گزارش شده در دو مرکز مبارزه با بیماری های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و انستیتو کانسر، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران طی سال های ۱۳۶۵-۱۳۷۹ انجام گرفته است.

مواد و روش ها: تحقیق با طراحی مطالعه داده های موجود انجام شد. با مراجعه به مراکز مورد بررسی کلیه موارد سرطان ثبت شده و نوع سرطان کبدی اولیه از موارد دیگر جدا و مورد مطالعه قرار گرفتند. در هر پرونده سن، جنس، نوع پاتولوژی و سال گزارش استخراج و به یک فرم اطلاعاتی منتقل شده و با آمارهای توصیفی و تحلیلی مورد قضاوت قرار گرفت و نیز رتبه این سرطان نسبت به کل موارد سرطانی تعیین شد.
یافته ها: طی این مدت تنها درباره پنج سال اطلاعات کامل وجود داشت که جمعا ۵۵۹۱۲ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که ۶۵۵ مورد (۱/۱۷٪) آن را سرطان کبدی اولیه تشکیل می داد. نسبت جنسی مرد به زن ۱/۵ به ۱ بود. برای هر مورد سرطان کبدی اولیه، ۸۵ مورد از سایر سرطان ها وجود داشت.

نتیجه گیری: ارقام ثبت شده نمی توانند نشانگر موارد سرطان کبدی در داخل کشور و حتی در مراکز مورد بررسی باشند. با توجه به اهمیت این نوع مطالعات برقراری یک نظام جامع و پویا برای ثبت موارد واقعی سرطان در کشور درخواست می گردد.

واژگان کلیدی: سرطان کبدی اولیه، مرکز مبارزه با بیماری ها، انستیتو کانسر، ایران

مقدمه

و زنان به ترتیب مقام سوم و ششم را در کشورهای در حال توسعه و مقام هشتم و پانزدهم را در کشورهای توسعه یافته داشت (۳). این در حالی است که در کشور پیشرفته ای مانند ژاپن که ابتلا به این نوع سرطان در آن بالاست، سرطان کبدی اولیه چهارمین بدخیمی مردان و ششمین سرطان شایع در میان زنان گزارش شده است (۳). فعلا وضعیت این بیماری در کشور ایران نامشخص است زیرا تحقیقات

یکی از نگرانی ها و دلهره های اصلی جامعه، مساله سرطان ها و به طور خاص به علت وجود عوامل مستعد کننده، سرطان کبد می باشد (۱). سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۹۷ حدود ۵۴۰۰۰۰ مورد سرطان کبدی اولیه را گزارش کرد و برآورد می شود که این بیماری در هر سال علت مرگ حدود نیم میلیون نفر در دنیا باشد (۲). در مطالعه Globocan طی سال ۲۰۰۰ سرطان کبدی اولیه در مردان

*

^۱ نویسنده مسؤول: پزشک، محقق مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس: تهران - بزرگراه چمران - خیابان تابناک - بیمارستان آیت اله طالقانی - مرکز تحقیقات گوارش

^۲ استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ متخصص جراحی، رییس انستیتو کانسرایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ استادیار، اپیدمیولوژی و آمار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۵ متخصص عفونی، رییس سازمان مبارزه با بیماری های ایران

^۶ استاد، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مواد و روش ها

تحقیق با طراحی مطالعه داده‌های موجود (Existing Data Study) صورت گرفت. پس از تمهیدات لازم و کسب موافقت‌ها به ICDC و ICI مراجعه گردید و در صورتی که برای سال‌های مورد مطالعه (۶۵ تا ۷۹) داده‌های ملی سرطان‌ها ثبت شده باشد موارد آن با ذکر سال و مرکز مورد مطالعه بررسی شد که شامل کل موارد سرطان‌های ثبت شده، موارد سرطان کبدی اولیه ثبت شده، سن و جنس بود و داده‌های آن به یک فرم اطلاعاتی مخصوص وارد گردید.

داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه بندی و استخراج و طی سال‌های مورد مطالعه کل موارد به تفکیک کل سرطان‌ها و سرطان کبدی اولیه، نسبت موارد سرطان کبدی به کل موارد (به غیر از سرطان پوست)، رتبه این سرطان در هر جنس، نسبت جنسی آنها و نیز برآورد میزان بروز خام تعیین و ارائه گردید.

یافته‌ها

طی مدت مورد بررسی از مرکز ICDC و برای سال‌های ۱۳۶۵ و ۱۳۷۵ و ۱۳۷۶ و ۱۳۷۹ و از مرکز ICI در سال ۱۳۷۷ موارد سرطان کبدی اولیه و سایر سرطان‌ها مورد بررسی قرار گرفت: در جدول شماره ۱ سال‌های مورد مطالعه، نام مرکز مورد بررسی کل موارد سرطان‌ها، موارد سرطان کبدی گزارش شده و نسبت آنها ارائه گردیده است. این جدول نشان می‌دهد که موارد گزارش شده ابتلا به سرطان کبدی اولیه در کشور ۱/۷٪ کل موارد بروز سرطان بوده و برای هر مورد سرطان کبدی اولیه، ۸۵ مورد از سایر سرطان‌ها وجود داشته است. در ضمن توجه به این نکته لازم است که در گزارشات کشوری (ICDC) طی سال‌های متوالی میزان گزارش کل موارد سرطان‌ها در کشور بطور کلی کم شده است.

توزیع مبتلایان به سرطان کبدی بر حسب سال‌های مورد مطالعه و به تفکیک جنس در جدول شماره ۲ ارائه شده است و نشان می‌دهد که میزان نسبی ابتلا به این سرطان در بین کل سرطان‌ها در هر جنس بین مقادیر ۳ تا ۶/۱ درصد متفاوت بوده و همواره نسبت ابتلا در مردان کمی بالاتر از زنان گزارش شده است (کمتر از دو برابر).

جدول شماره ۳ رتبه این سرطان را در میان سایر بدخیمی‌های گزارش شده (بجز سرطان پوست) و حداکثر سن شیوع و بروز خام را در صد هزار نفر نشان می‌دهد.

انجام شده در این مورد مقطعی و دارای کاستی‌هایی از نظر مطالعات اپیدمیولوژیک می‌باشد ولیکن با توجه به نگرانی‌هایی که از شیوع و پیش‌آگهی مبتلایان به این بیماری وجود داشته مساله مبارزه با بیماری‌های مستعد کننده این وضعیت کلینیکی مانند واکسیناسیون سراسری بر علیه ویروس هپاتیت ب (HBV) در کشور ایران از سال ۱۳۷۱ آغاز شده است (۶-۴). پیامد چنین وضعیتی عدم کفایت برنامه‌ریزی‌ها و مستند نبودن مداخلات پیشنهادی، نامعلوم بودن وضعیت برنامه‌ریزی آموزشی در کشور و بی‌برنامه بودن در امور مربوط به پیشگیری و درمان در سطح کلان می‌باشد که به طور مسلم در دراز مدت سلامت جامعه را به مخاطره می‌اندازد.

نخستین کار در این قسمت بررسی مطالعات قبلی و به خصوص مطالعات اپیدمیولوژیک است. Mc Glynn و همکاران در یک دوره زمانی ۱۵ ساله از سال ۱۹۷۸ تا ۱۹۹۲ میزان بروز سرطان کبدی اولیه را در تعدادی از بانک‌های اطلاعاتی بیماران سرطانی ثبت شده در کشورهای مختلف، بررسی کردند. به جز چند مورد در کشورهای در حال توسعه میزان بروز این سرطان در حال کاهش و در کشورهای توسعه یافته رو به افزایش باشد. این مساله می‌تواند در ارتباط با افزایش شیوع HCV و حذف عوامل مساعد کننده انتقال HBV در کشورهای توسعه یافته باشد (۷). هم اکنون حدود ۸۰٪ موارد سرطان کبدی اولیه در کشورهای در حال توسعه روی می‌دهد (۸). تجمع جمعیت پرخطر در نواحی زیر صحرای آفریقا و آسیای شرقی است (۹، ۵). به نظر می‌رسد در کشورهای ژاپن، ایالات متحده و همچنین اسکانندیناوی مثل نروژ و فنلاند میزان سرطان کبدی اولیه در حال افزایش است. در عوض در تعدادی از کشورها نظیر اسپانیا، سنگاپور، هند و اسرائیل کاهش آن را مشاهده کرده‌اند (۱۱، ۱۰، ۵). میزان سرطان کبدی اولیه در مردان بیش از زنان و نسبت ابتلای مرد به زن از کمتر از یک تا ۶/۴ متغیر بوده که در بیشتر موارد بین ۴-۲ می‌باشد و این نسبت در نواحی پرخطر بیشتر است (۱۰، ۹، ۵، ۲).

چون در کشور ایران چنین مطالعاتی نسبت به شدت و تبعات بیماری کبدی کم انجام گرفته است (۱) لذا به منظور تعیین موارد سرطان کبدی اولیه با همکاری سازمان مبارزه با بیماری‌های ایران وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی (Iranian Center for Disease Control- ICDC) و انستیتوکانسر ایران وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی تهران (Iranian Cancer Institute) این تحقیق بر روی داده‌های این دو بانک اطلاعاتی طی سال‌های ۱۳۶۵ لغایت ۱۳۷۹ انجام گرفت.

جدول ۱- توزیع مبتلایان به سرطان کبد در میان سایر انواع سرطانها، طی سالهای ۷۹-۱۳۶۵

سال	نام مرکز	کل موارد سرطان	کل موارد سرطان کبدی	نسبت موارد سرطان کبدی به کل موارد سرطان
۱۳۶۵	ICDC	۱۸۴۳۵	۲۸۹	۰/۰۱۶
۱۳۷۵	ICDC	۱۱۰۲۵	۱۲۵	۰/۰۱۱
۱۳۷۶	ICDC	۱۰۰۶۵	۱۱۲	۰/۰۱۱
۱۳۷۷	ICI	۶۴۱۲	۵۹	۰/۰۰۹
۱۳۷۹	ICDC	۹۹۸۴	۶۸	۰/۰۰۷
جمع	-	۵۵۹۲۱	۶۵۵	۰/۰۱۲

جدول ۲- توزیع مبتلایان به سرطان کبد بر حسب جنس

سال	کل موارد سرطان کبد اولیه گزارش شده	مرد		زن	
		کل موارد سرطان کبد	میزان نسبی سرطان کبد در بین کل سرطانها	کل موارد سرطان کبد	میزان نسبی سرطان کبد در بین کل سرطانها
۱۳۶۵	۲۸۹	۱۸۳	۰/۰۱۶	۱۰۶	۰/۰۱۴
۱۳۷۵	۱۲۵	۸۲	۰/۰۱۳	۴۳	۰/۰۰۸
۱۳۷۶	۱۱۲	۶۵	۰/۰۰۶	۴۷	۰/۰۰۴
۱۳۷۷	۵۹	۳۱	۰/۰۰۹	۲۸	۰/۰۰۹
۱۳۷۹	۶۸	۳۵	۰/۰۰۳	۳۳	۰/۰۰۳
جمع	۶۵۳	۳۹۶	۰/۰۱۲	۲۵۷	۰/۰۱۱

جدول ۳- خصوصیات جمعیتی مبتلایان به سرطان کبد در ایران

سال	مرکز	جنس	رتبه	حداکثر سن شیوع	بروز خام در صد هزار نفر
۱۳۶۵	ICDC	مرد	۱۲	۷۴-۵۵	۰/۵۸
		زن	۱۶	۶۴-۴۵	
۱۳۷۵	ICDC	مرد	۱۴	۷۴-۵۵	۰/۲۱
		زن	۱۸	۷۴-۵۵	
۱۳۷۶	ICDC	مرد	۱۳	۷۴-۶۵	۰/۱۸
		زن	۱۶	۷۴-۶۵	
۱۳۷۷	ICI	مرد	۲۰	-	۰/۸۲
		زن	۲۰	-	
۱۳۷۹	ICDC	مرد	۱۶	۷۴-۶۵	-
		زن	۱۸	۷۴-۵۵	

مورد در صد هزار نفر کمتر می‌شود. این در حالی است که بر اساس داده‌های IARC میزان بروز تراز شده سنی در مردان و زنان در کشورهای کمتر توسعه یافته به ترتیب ۱۷/۴۳ و ۶/۷۷ و در کشورهای توسعه یافته به ترتیب ۸/۷۱ و ۲/۸۶ است (۳). مرجع داده‌های IRAC بر اساس ثبت ناحیه ای سرطان‌ها است. در کل دنیا رتبه سرطان کبدی در مردان ۵ و در زنان ۸ می‌باشد. این عدد در کشورهای کمتر توسعه یافته در مردان ۳ و در زنان ۶ و در کشورهای توسعه یافته در مردان و زنان به ترتیب ۸ و ۱۵ است. با استفاده از مضرب ۵ و حتی ۱۰ میزان بروز کما کما کمتر از بسیاری کشورها از جمله کشورهای همسایه ایران است (به جدول ۴ مراجعه کنید).

مرکز مبارزه با بیماری‌ها در گزارش‌های خود پیشنهاد نموده است که برای تصحیح خطای ناشی از کم گزارش شدن موارد سرطان در این بانک اطلاعاتی، اعمال مضرب ۵ بر روی میزان بروز خام، عدد واقعی‌تری به دست می‌دهد (۱۲). بر اساس همین پیشنهاد، جهت تعیین میزان بروز در داده‌های ICDC از این مضرب استفاده گردید، ولی در مورد اطلاعات ICI به دلیل ثبت فعال مواد سرطانی این مضرب به کار گرفته نشد. میزان بروز خام سرطان کبدی اولیه در گزارشات ICDC طی سال‌های ۱۳۶۵، ۱۳۷۵ و ۱۳۷۶ به ترتیب ۰/۵۸، ۰/۲۱ و ۰/۱۸ در یک صد هزار نفر بود. اگر طبق پیشنهاد ICDC از مضرب ۵ استفاده شود میزان بروز ۲/۹۴، ۰/۹۱ و ۰/۹۰ در یک صد هزار نفر حاصل می‌شود.

بحث

مروری بر بانک‌های اطلاعاتی مختلف دنیا و مقایسه بین فاصله‌های زمانی ثبت داده‌های آنها ابزار سودمندی برای بررسی وضعیت سرطان از نظر افزایش یا کاهش بروز است. تحقیقات در سایر نقاط جهان به طور منظم بر روی اپیدمیولوژی بیماری و خصوصیات جمعیتی مبتلایان ادامه دارد. در سال‌های اخیر در تعدادی از کشورهای توسعه یافته آمریکای شمالی و اروپا افزایشی در میزان بروز HCC (هپاتوسلولر کارسینوما) گزارش شده است. این افزایش در ارتباط با عواملی نظیر عفونت HCV و احتمالاً دیابت است. افزایش HCC مرتبط با HCV مسوول حداقل نیمی از افزایش مستند این نوع سرطان در ایالات متحده است (۲، ۱۳، ۱۴). در حالی که میزان سرطان کبدی اولیه ناشی از سیروز الکلی و عفونت با هپاتیت B ثابت مانده است (۱۵). نتایج مطالعه‌های منتشر شده کشورهای نظیر فرانسه و استرالیا هم افزایش این نوع سرطان را نشان می‌دهد (۱۶، ۱۷). هم‌اکنون افرادی که در کشورهای توسعه یافته واکسن هپاتیت B در یافت کرده و به سن بزرگسالی رسیده‌اند، پیشرفتی در کاهش میزان سرطان کبدی اولیه در آنها مشاهده شده است (۲۰-۱۸).

جدول ۴- میزان بروز تراز شده سنی و رتبه سرطان کبد در ایران و کشورهای همسایه آن بر اساس داده‌های آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC)

در سال ۱۳۷۹

کشور	جنس	ASR(W)*	رتبه
جمهوری اسلامی ایران	مرد	۲/۰۲	۱۴
	زن	۱/۵۲	۶
آذربایجان	مرد	۸/۱۶	۶
	زن	۳/۳۰	۱۰
ترکمنستان	مرد	۱۴/۵۹	۴
	زن	۵/۴۰	۷
ارمنستان	مرد	۹	۵
	زن	۳/۸۵	۸
عراق	مرد	۰/۹۴	۲۰
	زن	۰/۳۹	۲۲
ترکیه	مرد	۳/۶۳	۱۰
	زن	۰/۹۷	۱۶
افغانستان	مرد	۰/۸۲	۱۰
	زن	۳	۱۳
پاکستان	مرد	۵/۶۱	۹
	زن	۳/۵۸	۱۱

* Age-Specific Incidence Rate (ASR(W)): میزان بروز تراز شده سنی

نسبت مرد به زن در دنیا ۱۲/۴ است (۳) در حالی که در ایران کمتر از ۱۲ است. بنا براین به غیر از سن ابتلا که در این گزارش‌ها مشابه وضعیت سایر کشورها است (۲)، یافته‌های مطالعه حاضر به میزان بسیار زیادی با آمار کشورهایی که به خصوص از لحاظ فاکتورهای خطر (مثل شیوع HBV) وضعیت مشابهی دارند کمتر گزارش شده

مطالعه حاضر نشان داد که طی مدت مورد مطالعه تنها در پنج سال ۶۵ و ۷۵ و ۷۶ و ۷۷ و ۷۹ داده‌های قابل گزارش‌دهی وجود داشت. بر اساس آخرین اطلاعات بررسی شده در این مطالعه، سرطان کبدی اولیه شیوع زیادی در ایران ندارد و جزو ۱۰ سرطان شایع نیست. IARC برای تصحیح کم گزارش شدن موارد سرطانی مضرب ۵ را توصیه می‌کند (۱۲) که حتی با اعمال این ضریب میزان بروز از ۵

است. سوال اینجاست که اطلاعات بانک‌های موجود تا چه حدی وضعیت جاری را نشان می‌دهد.

میزان بروز سرطان کبدی اولیه در ایران هنوز از موضوعات مهم مورد بحث است. از آنجاییکه عفونت مزمن HBV، HCV و مصرف آفلاتوکسین از عوامل خطرزای شناخته شده سرطان هپاتوسلولر (HCC) هستند (۹،۲۱،۲۲) بررسی وضعیت این عوامل خطر در کشور لازم به نظر می‌رسد. طبق گزارشات، HBV در ایران از شیوع متوسطی برخوردار بوده و بر اساس این داده‌ها HBV شایع‌ترین علت سیروز و HCC در ایران است (۱) و از طرف دیگر مطالعات بر روی میزان آفلاتوکسین موجود در سبذ غذایی کشور ایران حاکی از وضعیتی مطابق استانداردهای بین‌المللی است (۲۳،۲۴) اما گزارشی بالینی مبنی بر تاثیر مصرف آن در شیوع سرطان کبدی اولیه وجود ندارد. در هر صورت لازم به نظر می‌رسد که مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

با نگاهی به اعداد به دست آمده از این بانک‌های اطلاعاتی مشخص می‌شود که میزان موارد سرطان گزارش شده به طور کلی با گذشت زمان کاهش یافته است. این میزان کاهش در کل موارد گزارش شده در طی یک دهه آیا نشان دهنده کاهشی واقعی در میزان بروز سرطان‌ها است؟ به نظر می‌رسد اولین قدم در یافتن پاسخ این سوال کنترل کیفی و کمی نحوه گزارش‌دهی در سطح کشوری باشد و همانطور که مسئولین ICDC نیز پیشنهاد کرده‌اند نقص در سیستم گزارش‌دهی وجود دارد. در مورد گزارشات ICI نیز به وضوح مشکل تعیین جمعیت مرجع وجود داشت زیرا که گزارشات آن مرکز از تهران جمع‌آوری شده و برای محل سکونت و منطقه زندگی به

اطلاعات موجود در پرونده بسنده می‌شود که با توجه به مراجعه تعداد زیادی از بیماران از شهرستان‌ها مشخص نیست که برای محاسبه میزان بروز خام این موارد در چه جمعیت مرجعی باید محاسبه گردد. مشکل دیگر وجود ابهام در گزارش‌ها از لحاظ طبقه‌بندی پاتولوژیک و دموگرافیک بود که با وجود استفاده از طبقه‌بندی بین‌المللی آسیب‌شناسی نحوه گزارش در جداول دو بانک اطلاعاتی در مقایسه و جمع‌بندی با IARC همخوانی نداشت و در تعیین رتبه سرطان مشکلاتی را به همراه داشت. نکته آخر اینکه پس از گذشت سال‌ها هنوز بسیاری از این داده‌ها به صورت جداول اولیه در دسترس ما قرار گرفتند و گزارش کتبی آن موجود نبود.

چنین مشکلاتی در هدف اولیه ثبت و ارائه این داده‌ها که همان به روز بودن، دقیق و جامع بودن اطلاعات سیاست‌گزاران بهداشتی و دست‌اندرکاران سلامت جامعه است اخلال ایجاد می‌نماید. برای برنامه‌ریزی‌های بهداشتی، آموزشی و تخصیص منابع برای پیشگیری، کنترل و یا درمان هر بیماری در اختیار داشتن اطلاعاتی اینچنین لازم و ضروری است.

بنا به اهمیت کنترل و پیشگیری بیماری مهلک سرطان کبدی اولیه (که ثابت شده با اقداماتی در جهت کنترل عوامل مستعد کننده آن قابل کنترل در سطح جامع می‌باشد) برنامه‌ریزی بلندمدت و کنترل و بررسی دائم وضعیت جاری لازم است. پیشنهاد می‌شود ضمن تقویت بدنه اجرایی ثبت سرطان‌ها، فرایند جمع‌آوری و گزارش‌دهی اولیه و همینطور گزارش کشوری تحت کنترل کیفی و بازبینی و اصلاح قرار گیرد.

REFERENCES

1. Merat S, Malekzadeh R, Rezvan H, et al. Hepatitis B in Iran. Archives of Iranian Medicine 2000; 3 (4): 192-201.
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. J Clin Gastroenterol 2002; 35(5): S72-8.
3. IARC, Globocan 2000. Available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>.
4. Kaczynski J, Hansson G, Wallerstedt S. Incidence of primary liver cancer and etiological aspects: a study of a defined population from a low-endemicity area. Br J Cancer 1996; 73 (1): 128-32.
5. Stuver S, Trichopoulos D. Cancer of the liver and biliary tract. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology. New York: Oxford University Press 2002. p. 212-232.
6. World Health Organization. Expanded programme on immunization. Global advisory group. Wkly Epidemiol Rec 1992; 3:11-16.
7. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, et al. International trends and patterns of primary liver cancer. Int J Cancer 2001; 94(2): 290-6.
8. Parkin DM, Pisani P, Munoz N, et al. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 80: 827-41.

9. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12 (9-10): S294-308.
10. Yu MC, Yuan JM, Govindarajan S, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (8): 703-9.
11. Wild CP, Hall AJ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutat Res* 2000; 462 (2-3): 381-93.
۱۲. سازمان مبارزه با بیماری ها. دستورالعمل ثبت گزارشات اسبب شناسی بیماران سرطانی. تهران: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهران: ایران؛ ۱۳۶۵
12. Hassan MM, Frome A, Patt YZ, et al. HB. Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(3): 266-9.
13. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Eng J Med* 1999; 340(10): 745-50.
14. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000; 27; 160(21): 3227-30.
15. Benhamiche AM, Faivre C, Minello A, Clinard F, Mitry E, Hillon P, Faivre J. Time trends and age-period-cohort effects on the incidence of primary liver cancer in a well-defined French population: 1976-1995. *J Hepatol* 1998; 29(5): 802-6.
16. Law MG, Roberts DK, Dore GJ, Kaldor JM. Primary hepatocellular carcinoma in Australia, 1978-1997: increasing incidence and mortality. *Med J Aust* 2000; 173 (8): 403-5.
17. Wang JS, Huang T, Su J. Hepatocellular Carcinoma and Aflatoxin Exposure in Zhuqing Village, Fusui County, Peoples Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomark & Prevent* 2001; 10: 143-6.
18. Dr. Wu's Liver diseases for professionals (medical students and residents). Available from URL: http://members.aol.com/_ht_a/chiaungo/profes.
19. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(26): 1855-9.
20. Moradpour D, Wands JR. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma. In: Zakim D, Boyer TD. *Hepatology: a textbook of liver disease*. Vol.2, Philadelphia: Saunders: 2003. pp: 1341-3.
21. Cole P, Rodu B. Analytic epidemiology: cancer causes. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Vol.1, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2001. p: 245.
22. Iran should retain Its top position in pistachio trade commercial review. Available from URL: <http://www.netiran.com/Htdocs/Clippings/FEconomy/771200XXFE01.html>.
23. Trade row on Iranian Pistachio. Available from URL: http://www.iccim.org/English/Magazine/iran_commerce/no1_1999/22.htm