

## بررسی و تعیین عوامل خطر شایع در بروز کلانژیوکارسینوم در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان فیروزگر: یک مطالعه مقطعی

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۲۱ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۳/۲۸ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۰۸/۰۱

**زمینه و هدف:** کلانژیوکارسینوم، سرطان اپی تلیوم مجاری صفراوی است که از مجاری صفراوی داخل یا خارج کبدی منشاء می‌گیرد. با توجه به اهمیت ارزیابی عوامل خطر موثر در بروز کلانژیوکارسینوم و اهمیت توجه به آنها جهت کاهش مواجهه با این عوامل، این مطالعه با هدف ارزیابی عوامل خطر ابتلا به کلانژیوکارسینوم در افراد مبتلا به این بیماری انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه از نوع مقطعی-توصیفی بوده و بر روی ۲۷۶ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم مراجعه کننده به بیمارستان فیروزگر تهران از فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۹ انجام شده است. سپس این اطلاعات به صورت توصیفی مورد ارزیابی قرار گرفتند و در انتها به میزان مواجهه با هر یک از عوامل خطر بروز کلانژیوکارسینوم در جمعیت مورد بررسی، پرداخته شده است.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران،  $65/97 \pm 13/07$  سال می‌باشد که ۶۵/۶٪ از آنها را مردان و ۳۴/۴٪ را زنان تشکیل داده‌اند. از بین عوامل خطر مورد بررسی، متغیرهایی همچون استعمال سیگار و تریاک، فشارخون بالا، سابقه سنگ کیسه صفرا، سابقه سایر سرطان‌ها در خانواده، سابقه کوله سیستکتومی و دیابت بیشترین فراوانی را داشته‌اند. همچنین استعمال هرویین، IBD، پولیپ کیسه صفرا، پانکراتیت و مصرف شیره و الکل کمترین میزان فراوانی را در افراد مورد بررسی در این مطالعه داشته‌اند. سابقه هپاتیت ویروسی و PSC در هیچ کدام از بیماران مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که از بین عوامل خطر بررسی شده، مصرف سیگار و فشارخون بالا بیشترین فراوانی و سابقه هپاتیت ویروسی و PSC کمترین میزان فراوانی را در بین افراد مورد بررسی داشتند.

**کلمات کلیدی:** کلانژیوکارسینوم، فشارخون بالا، عوامل خطر، سیگار کشیدن.

امیرحسین فرجی، مهدی نیکخواه، معصومه پولادی\*، فرهاد زمانی، سید وحید محمودی، خاطره یعقوبزاده گنجابی

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد.

تلفن: ۰۲۱-۸۲۱۴۱۰۰۰

E-mail: masoumepouladi1992@yahoo.com

### مقدمه

را تشکیل می‌دهد و شیوع آن در اتوپسی حدود ۰/۶۶-۱٪ می‌باشد.<sup>۱</sup> میزان بروز بیماری با افزایش سن بیش تر می‌شود. میزان بروز بیماری در آمریکا بین دو تا سه هزار مورد در سال است، ولی بروز این بیماری در کشورهای آسیای جنوب شرقی و شرق اروپا بیش تر است.<sup>۲</sup> حدود ۹۰٪-۵۰ بیماران در مرحله‌ای مراجعه می‌کنند که تومور غیرقابل برداشت می‌باشد و فقط حدود ۲۵٪ از موارد

کلانژیوکارسینوم (Cholangiocarcinoma)، سرطان اپی تلیوم مجاری صفراوی است که از مجاری صفراوی داخل یا خارج کبدی منشاء می‌گیرد. اگرچه این تومور شایع نیست، ولی میزان مرگومیر آن بالا است. این تومور حدود ۳٪ تمام بدخیمی‌های دستگاه گوارش

صفراوی، کولیت اولسراتیو، سنگ صفرا، کلانژییت اسکروزان اولیه، کیست کلدوک (Cholechal cyst)، سندرم کارلی (Caroli disease)، سیروز، فلوکهای کبد، افزایش سن و مواد شیمیایی خاص (دی‌اکسین‌ها، نیتروزامین‌ها و پلی‌کلره بی‌فنیل‌ها) ممکن است موجب افزایش احتمال بروز سرطان مجرای صفراوی شوند.<sup>۹-۱۱</sup> با این وجود، تمامی عوامل خطر این بیماری به درستی شناخته نشده‌اند و مطالعات انجام شده در این زمینه نیز بسیار محدود بوده‌اند. از این رو با توجه به اهمیت ارزیابی عوامل خطر موثر در بروز کلانژیوکارسینوم و اهمیت توجه به آنها در زمینه کاهش مواجهه با این عوامل و در نتیجه کاهش میزان شیوع و بروز این بدخیمی، این مطالعه با هدف ارزیابی عوامل خطر ابتلا به کلانژیوکارسینوم در افراد مبتلا به این بدخیمی انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع مقطعی-توصیفی می‌باشد. این مطالعه پس از دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران اجرا شد. افراد مورد مطالعه پیش از ورود، رضایت‌نامه آگاهانه را مطالعه و تایید کردند. تمام افراد مبتلا به کلانژیوکارسینوم مراجعه کننده به بیمارستان فیروزگر تهران از فروردین تا اسفند ۱۳۹۹ در صورت داشتن معیارهای لازم وارد مطالعه شده‌اند. معیارهای ورود شامل ابتلا به کلانژیوکارسینوم، ثبت کامل اطلاعات و تایید رضایت‌نامه آگاهانه بوده است. از طرف دیگر تشخیصی غیر از کلانژیوکارسینوم، ثبت ناکامل اطلاعات و عدم تایید رضایت‌نامه آگاهانه معیارهای عدم ورود به مطالعه بودند.

پس از ارزیابی معیارهای ورود و عدم ورود، اطلاعات مورد نیاز از پرونده افراد ورود یافته به مطالعه دریافت گردید. این اطلاعات شامل سن، جنسیت، گروه خونی، داروهای مصرفی، سابقه دیابت، مصرف سیگار، تریاک، شیشه، الکل، قلیان، سابقه فشارخون بالا، سابقه هپاتیت ویروسی، سابقه سایر سرطان‌ها، سابقه بیماری‌های التهابی روده، سابقه کلانژییت اسکروزان اولیه، سابقه سنگ کیسه صفرا و سابقه پولیپ صفراوی بوده است که این اطلاعات با استفاده از پرونده بیماران و در چک لیستی که توسط محقق ساخته شده بود، گردآوری گردید.

کلانژیوکارسینوم در زمان تشخیص با جراحی قابل برداشت هستند، بنابراین درمان تسکینی نقش مهمی در ارتقای کیفیت زندگی این بیماران دارد. هدف درمان تسکینی بهبود علایم خارش، زردی، درد و بهبود کیفیت زندگی است. بروز بیماری، اندکی در مردان بیش‌تر است که علت این امر شاید شیوع بیش‌تر کلانژییت اسکروزان اولیه در مردان باشد.<sup>۴</sup>

کلانژیوکارسینوم معمولاً زمانی علامت‌دار می‌شود که تومور موجب انسداد مجاری صفراوی و اختلال در تخلیه صفرا شود. اغلب بیماران با زردی بدون درد مراجعه می‌کنند. علایم دیگر شامل خارش (۶۶٪)، درد شکم (۵۰٪-۳۰) و تب (۲۰٪) می‌باشد. سایر علایم مربوط به انسداد صفراوی شامل کم رنگی مدفوع و پررنگی ادرار است. علایم فیزیکی شامل زردی (۹۰٪)، بزرگی کبد (۶۰٪-۲۵) و وجود توده در قسمت فوقانی و راست شکم (۱۰٪) است که در صورت بروز کلانژییت دیده می‌شود.<sup>۶</sup> از نظر یافته‌های آزمایشگاهی، افزایش بیلی‌روبین تام و مستقیم و آلکالن فسفاتاز (۱۰-۲ برابر) در این بیماران وجود دارد. انسداد مزمن مجاری صفراوی معمولاً باعث اختلال عملکرد کبد و افزایش آمینوترانسفرازها و زمان پروترومبین و کاهش آلبومین سرم می‌گردد.<sup>۷</sup> کلانژیوکارسینومی که فقط مجاری صفراوی داخل کبدی را درگیر کند، با تابلویی متفاوت تظاهر می‌کند. افراد مبتلا، کم‌تر دچار زردی می‌شوند و درد مبهم در قسمت راست فوقانی شکم و کاهش وزن دارند.<sup>۸</sup>

اگرچه تاکنون اتیولوژی بیماری به درستی شناخته نشده است، اما تعدادی از عوامل ایجاد کننده این تومور تقریباً به‌طور کامل شناخته شده‌اند. عواملی که تاکنون شناخته شده‌اند، شامل عفونت‌های انگلی مجاری صفراوی (اپیستورکیس ویورینی (Opisthorchis viverrini) و کلونورکیس سینسنسیس (Clonorchis sinensis))، مواد شیمیایی و آفت‌زدا، دی اکسید توریم (Thorium dioxide) و ناهنجاری‌های مادرزادی سیستم صفراوی می‌باشد. در این میان آلودگی انگلی حایز اهمیت ویژه‌ای است. این بدخیمی براساس محل درگیری، به انواع کلانژیوکارسینوم خارج کبدی، پری‌هیپلار (تومور کلات اسکین (Klatskin tumor)) و کلانژیوکارسینوم درون کبدی (حدوداً ۵ تا ۱۰٪ سرطان‌های مجرای صفراوی) تقسیم‌بندی می‌شود.<sup>۱۰-۷</sup> از سوی دیگر، درباره سایر عوامل خطر بروز این وضعیت اختلاف وجود دارد، با این وجود عوامل خطری همچون بیماری یا ناراحتی‌های پیشین مجرای

۳۰ بیمار (۱۰/۹٪) سابقه دیابت در بستگان درجه ۱ و ۳۱ بیمار (۱۱/۲٪) سابقه دیابت هم در فرد و هم بستگان درجه ۱ وجود داشت. از طرف دیگر، در ۵۵ بیمار (۱۹/۹٪) سابقه فشارخون بالا در خود فرد، در ۲۹ بیمار (۱۰/۵٪) سابقه فشارخون بالا در بستگان درجه ۱ و در ۲۸ بیمار (۱۰/۱٪) سابقه فشارخون بالا هم در فرد و هم بستگان درجه ۱ وجود داشت. همچنین در ۴۰ بیمار (۱۴/۵٪) سابقه کولهسیستکتومی در خود فرد، در ۳۲ بیمار (۱۱/۶٪) سابقه کولهسیستکتومی در بستگان درجه ۱ و در شش بیمار (۲/۲٪) سابقه کولهسیستکتومی هم در فرد و هم بستگان درجه ۱ وجود داشت. در ۵۴ بیمار (۱۹/۶٪) سابقه سنگ کیسه صفرا در خود فرد، در ۲۲ بیمار (۸٪) سابقه سنگ کیسه صفرا در بستگان درجه ۱ و در ۱۲ بیمار (۴/۳٪) سابقه سنگ کیسه صفرا هم در فرد و هم بستگان درجه ۱ وجود داشت. سابقه سایر بیماری‌های مزمن نیز در جدول ۳ گزارش شده است. داده‌های مربوط به مصرف مواد مخدر و الکل در جدول ۴

جدول ۱: بررسی محل درگیری کلاتژیوکارسینوم و تظاهرات بیماری در افراد

مورد مطالعه		متغیر	فراوانی (درصد)
تظاهرات بیماری	درد شکم	۱۸۶(۶۵/۶)	
	کاهش وزن	۱۴۳(۵۱/۸)	
	زردی	۲۱۲(۷۶/۸)	
	توده شکمی	۲۹(۱۰/۵)	
	تب	۵۰(۱۸/۱)	
	مشکل در غذاخوردن	۲(۰/۷)	
	استفراغ	۸۷(۳۱/۵)	
	اسهال	۱۶(۵/۸)	
	خارش	۱۷۲(۶۲/۳)	
	تهوع	۹۸(۳۵/۵)	
محل تومور کلاتژیوکارسینوم	پیوست	۳۳(۱۲)	
	بی‌اشتهایی	۲(۰/۷)	
	پروگزیمال	۸۸(۳۱/۹)	
	میانی	۲۲(۸)	
	دیستال	۱۳۹(۵۰/۳)	
	پری‌هیپلار	۲۷(۹/۸)	

داده‌ها به صورت فراوانی و درصد گزارش شده است.

تحلیل داده‌های این مطالعه با استفاده از SPSS software, (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) version 20 (SPSS Inc) انجام شد. توصیف داده‌های کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی و درصد صورت گرفته است. در این مطالعه سطح معناداری، کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. نرمالیت داده‌های کمی مطالعه با استفاده از Kolmogorov-Smirnov test بررسی شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۲۷۶ بیمار مبتلا به کلاتژیوکارسینوم پس از ارزیابی معیارهای ورود و عدم ورود، وارد مطالعه شدند. یافته‌های مربوط به محل درگیری تومور و همچنین علائم بیماری در جدول ۱ گزارش شده‌اند. در بررسی اولتراسونوگرافی اندوسکوپی، ۳۱/۹٪ (۸۸ نفر) درگیری در ناحیه پروگزیمال، ۸٪ (۲۲ نفر) در ناحیه میانی، ۵۰/۳٪ (۱۳۹ نفر) در ناحیه دیستال و ۹/۸٪ (۲۷ نفر) در ناحیه پری‌هیپلار داشتند. در این مطالعه شایعترین شکایات و تظاهرات اولیه بیماری شامل زردی، درد شکم، خارش و کاهش وزن، به ترتیب با شیوع ۷۶/۸٪ (۲۱۲ نفر)، ۶۵/۶٪ (۱۸۶ نفر)، ۶۲/۳٪ (۱۷۲ نفر) و ۵۱/۸٪ (۱۴۳ نفر) بوده‌اند. داده‌های مربوط به سن، جنسیت، گروه خونی و وضعیت اشتغال در جدول ۲ آورده شده است. میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه  $65/97 \pm 13/07$  بوده است. از این بین ۶۵/۶٪ (۱۸۱ نفر) از افراد مورد مطالعه را مردان و ۳۴/۴٪ (۹۵ نفر) را زنان تشکیل داده‌اند. در بین افراد مورد بررسی، بیشترین گروه‌های خونی شامل O+, B+ و A+ به ترتیب با شیوع ۹/۸٪ (۲۷ نفر)، ۹/۱٪ (۲۵ نفر) و ۷/۶٪ (۲۱ نفر) بوده‌اند. لازم به ذکر است داده‌های گروه خونی ۱۸۶ بیمار (۶۷/۴٪) در دسترس نبود. در بین افراد مورد بررسی ۸۲ بیمار (۲۹/۷٪) خانه‌دار، ۵۱ بیمار (۱۸/۵٪) بدون شغل، ۴۳ بیمار (۱۵/۶٪) شغل آزاد، ۳۳ بیمار (۱۲٪) کارمند اداری، ۳۱ بیمار (۱۱/۲٪) کشاورز، ۱۱ بیمار (۴٪) کارگر و سه بیمار (۱/۱٪) بازنشسته بودند و داده‌های شغلی ۲۲ بیمار (۸٪) در دسترس نبود.

سابقه ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن در بیمار یا خانواده بیمار در جدول ۳ گزارش شده است. نتایج این بخش نشان داده‌اند که از بین ۲۷۶ بیمار مورد بررسی، ۳۹ بیمار (۱۴/۱٪) سابقه دیابت در خود فرد،

جدول ۳: سابقه بیماری‌های مزمن در افراد و خانواده ایشان

متغیر	فراوانی (درصد)
سابقه دیابت	بیمار ۳۹ (۱۴/۱)
	خانواده ۳۰ (۱۰/۹)
سابقه فشارخون بالا	هر دو ۳۱ (۱۱/۲)
	بیمار ۵۵ (۱۹/۹)
	خانواده ۲۹ (۱۰/۵)
	هر دو ۲۸ (۱۰/۱)
سابقه کوله سیستکومی	بیمار ۴۰ (۱۴/۵)
	خانواده ۳۲ (۱۱/۶)
	هر دو ۶ (۲/۲)
سابقه سنگ کیسه صفرا	بیمار ۵۴ (۱۹/۶)
	خانواده ۲۲ (۸)
	هر دو ۱۲ (۴/۳)
سابقه پولیپ کیسه صفرا	بیمار ۳ (۱/۱)
سابقه سنگ مجاری صفراوی خارج کبدی	بیمار ۱۳ (۴/۷)
سابقه IBD	بیمار ۲ (۰/۷)
سابقه پانکراتیت	بیمار ۶ (۲/۲)
سابقه سرطان سیستم‌های دیگر بدن	بیمار ۱۲ (۴/۳)
	خانواده ۴۹ (۱۷/۸)
	هر دو ۵ (۱/۸)

داده‌ها به صورت فراوانی و درصد گزارش شده است.

IBD: Inflammatory Bowel Disease

جدول ۲: بررسی سن، جنس، گروه خونی و وضعیت اشتغال در افراد مورد بررسی

متغیر	میانگین ± انحراف معیار
سن	۶۵/۹۷ ± ۱۳/۷۰
	فراوانی (درصد)
جنسیت	مرد ۱۸۱ (۶۵/۶)
	زن ۹۵ (۳۴/۴)
گروه خونی	A- ۳ (۱/۱)
	A+ ۲۱ (۷/۶)
	B- ۱ (۰/۴)
	B+ ۲۵ (۹/۱)
	AB+ ۹ (۳/۳)
	O- ۴ (۱/۴)
	O+ ۲۷ (۹/۸)
وضعیت شغلی	نامشخص ۱۸۶ (۶۷/۴)
	خانه‌دار ۸۲ (۲۹/۷)
	کارمند ۳۳ (۱۲)
	بیکار ۵۱ (۱۸/۵)
	کشاورز ۳۱ (۱۱/۲)
	شغل آزاد ۴۳ (۱۵/۶)
	کارگر ۱۱ (۴)
	بازنشسته ۳ (۱/۱)
	نامشخص ۲۲ (۸)

داده‌های کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی (درصد) گزارش شده است.

جدول ۴: یافته‌های مربوط به مصرف مواد مخدر و الکل بین افراد مورد بررسی

متغیر	فراوانی (درصد)
مصرف سیگار	۸۴ (۳۰/۴)
مصرف الکل	۸ (۲/۹)
مصرف قلیان	۱۱ (۴)
مصرف تریاک	۴۷ (۱۷)
مصرف شیره	۶ (۲/۲)
مصرف متادون	۶ (۲/۲)
مصرف هرویین	۱ (۰/۴)

توصیف داده‌ها به صورت فراوانی و درصد صورت گرفته است.

گزارش شده‌اند. از بین ۲۷۶ بیمار با کلانژیوکارسینوم بررسی شده در این مطالعه، ۳۰/۴٪ (۸۴ نفر) مصرف سیگار، ۲/۹٪ (هشت نفر) مصرف الکل، ۴٪ (۱۱ نفر) مصرف قلیان، ۱۷٪ (۴۷ نفر) مصرف تریاک، ۲/۲٪ (شش نفر) مصرف شیره، ۲/۲٪ (شش نفر) مصرف متادون و ۰/۴٪ (یک نفر) مصرف هرویین را گزارش کردند.

## بحث

کلانژیوکارسینوم این مطالعه در سنین بالای ۶۵ سال قرار داشتند، به طوری که میانه سنی مبتلایان ۶۷ سال بوده است. شایعترین محل

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان شیوع کلانژیوکارسینوم در آقایان، تقریباً دو برابر خانم‌ها می‌باشد. عمده بیماران مبتلا به

داده‌اند.<sup>۲۴-۲۱</sup> Alvaro و همکاران نیز به ارزیابی عوامل خطر کلانژیوکارسینوم پرداخته‌اند. آنها بیان کرده‌اند که تغییرات جغرافیایی و جمعیتی قابل توجهی در بروز کلانژیوکارسینوم نقش دارند. آنها همچنین بیان کرده‌اند که چندین عامل خطر از جمله عفونت‌های انگلی، کلانژیت اسکروزان اولیه، کیست مجرای صفراوی، هپاتولیتایزیس و سموم در بروز کلانژیوکارسینوم نقش دارند. سایر عوامل خطرزا شامل بیماری‌های التهابی روده، ویروس هپاتیت C، ویروس هپاتیت B، سیروز، دیابت، چاقی، مشروبات الکلی، استعمال دخانیات و پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی میزبان نقش کمتری در بروز کلانژیوکارسینوم در مطالعه این محققین داشته است.<sup>۱۴</sup>

نقش چاقی در گسترش کلانژیوکارسینوم هنوز بحث‌برانگیز است و شواهد موجود برای نتیجه‌گیری محکم بسیار محدود هستند.<sup>۲۵</sup> با این حال، یک مطالعه متاآنالیز که سه مطالعه مورد-شاهدی را مورد بررسی قرار داد، ارتباط مثبت بین چاقی و کلانژیوکارسینوم داخل کبدی را نشان داد.<sup>۱۷</sup> همچنین در یک مطالعه متاآنالیز جامع‌تر که پنج مطالعه کوهورت و پنج مطالعه مورد-شاهدی را مورد بررسی قرار داد نیز ارتباط مستقیم بین چاقی و کلانژیوکارسینوم را نشان داده شد.<sup>۲۶</sup>

از دیگر عوامل خطر کلانژیوکارسینوم، استعمال سیگار است. متاآنالیز مطالعات مورد-شاهدی که در سال ۲۰۱۲ انجام شد، شواهد مارژینال از ارتباط بین استعمال دخانیات و کلانژیوکارسینوم داخل کبدی را نشان داد. با این حال، ناهمگنی بالایی در میان مطالعات بررسی شده وجود داشت.<sup>۱۷</sup> در مطالعه حاضر، مصرف سیگار به‌عنوان شایعترین عامل خطر، در ۳۰/۲٪ از مبتلایان به کلانژیوکارسینوم گزارش گردیده است. یافته جالب توجه مطالعه حاضر، شیوع ۱۷/۸٪ سایر سرطان‌ها در اعضای خانواده بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم می‌باشد که نشان‌دهنده نقش عوامل ژنتیکی در سرطان‌زایی مجاری صفراوی می‌باشد. مطالعات اخیر حاکی از آن است که پلی‌مورفیسم ژن‌های کد کننده آنزیم‌های دخیل در سم‌زدایی زنبوبوتیک (Xenobiotic detoxification)، ترمیم DNA، مقاومت چند دارویی، پاسخ ایمنی و متابولیسم فولات، ممکن است در ایجاد کلانژیوکارسینوم نقش داشته باشند.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که از بین عوامل خطر بررسی شده، بیش‌ترین شیوع شامل مصرف سیگار، سابقه شخصی فشارخون بالا، سابقه سنگ کیسه صفرا در خود فرد، مصرف تریاک،

کلانژیوکارسینوم در بیماران مورد بررسی در این مطالعه، قسمت دیستال مجاری صفراوی بوده است، به‌طوری‌که حدود نیمی از کلانژیوکارسینوم‌های بررسی شده در اولتراسونوگرافی اندوسکوپییک از این ناحیه منشا گرفته بودند. شایعترین گروه خونی در مبتلایان، گروه خونی O+ بوده است. عمده علائم و تظاهرات بیماری، زردی، خارش و درد شکمی بود. از بین عوامل خطر بررسی شده در مطالعه حاضر، بیش‌ترین شیوع شامل مصرف سیگار، سابقه شخصی فشارخون بالا، سابقه سنگ کیسه صفرا در خود فرد، مصرف تریاک، سابقه سایر سرطان‌ها در خانواده، سابقه کوله‌سیستکتومی و دیابت در خود فرد بود. همچنین نتایج مشخص نمود که در هیچ‌کدام از مبتلایان به کلانژیوکارسینوم سابقه هپاتیت ویروسی و PSC وجود نداشته است.

در کشورهای غربی، Primary sclerosing cholangitis (PSC) رایج‌ترین عامل خطر شناخته شده است، به‌عنوان مثال یک مطالعه موردی-شاهدی توسط Choi و همکاران نشان داد PSC به شکل معناداری خطر ابتلا به کلانژیوکارسینوم را افزایش می‌دهد.<sup>۱۶</sup> این در حالی است که در مطالعه حاضر هیچ‌گونه سابقه‌ای از PSC در مبتلایان بررسی شده، وجود نداشت. افزون‌براین، مطالعات مورد-شاهدی و مروری عوامل خطر دیگری برای کلانژیوکارسینوم از جمله ویروس‌های هپاتیت B و C، بیماری‌های مجاری صفراوی (به‌عنوان مثال کیست کولدوکال، کوله‌لیتایزیس)، سیروز و سموم محیطی ارایه کرده‌اند.<sup>۱۹،۱۸-۱۷</sup>

دو مورد از جامع‌ترین مطالعات مرور نظام‌مند و متاآنالیز در مورد عوامل خطر کلانژیوکارسینوم توسط Palmer و Kamsa انجام شد.<sup>۲۰،۱۷</sup> اولین مطالعه، به‌صورت کمی، ۷ عامل خطر از جمله HBV و HCV، سیروز و الکل را فقط برای کلانژیوکارسینوم داخل کبدی مشخص کرد. مطالعه دوم ۱۷ عامل خطر را مورد بررسی قرار داده است، اما زیر گروه کلانژیوکارسینوم را از هم متمایز نکرد. افزون‌براین، مطالعه Kamsa و همکاران، فقط شامل مطالعات مورد-شاهدی انجام شده در تایلند بود، از این رو چندین عامل خطر مورد بررسی از جمله عفونت انگلی و درمان با آنتی‌هلمینتیک پرازیکوانتل (Anthelmintic praziquantel)، فقط دارای اهمیت جغرافیایی محلی هستند. متاآنالیزهای باقی مانده عمدتاً یک یا چند عامل خطر و ارتباط آنها با کلانژیوکارسینوم داخل و خارج کبدی را مورد بررسی قرار

توصیه می‌شود در مطالعات بعدی در این زمینه این محدودیت‌ها در نظر گرفته شوند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی و تعیین فراوانی عوامل خطر شایع بروز کلانژیوکارسینوم در مراجعه‌کنندگان بیمارستان فیروزگر"، در مقطع دکترای تخصصی طب داخلی در سال ۱۴۰۰ با کد ۱۷۰۷۳ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ایران اجرا شده است.

سابقه سایر سرطان‌ها در خانواده، سابقه شخصی کوله‌سیستکتومی و سابقه دیابت در خود فرد می‌باشد. از آن‌جایی که مطالعه حاضر، یک مطالعه مقطعی از نوع توصیفی بوده است و عوامل خطر تنها در گروه بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم بررسی شده‌اند، امکان ارزیابی ریسک برای عوامل خطر وجود نداشت. از طرف دیگر، در مطالعه حاضر امکان بررسی عوامل خطری مانند عفونت‌های انگلی و سابقه تماس با سموم و پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی وجود نداشت. از این‌رو

## References

- Chang JS, Tsai CR, Chen LT. Medical risk factors associated with cholangiocarcinoma in Taiwan: a population-based case-control study. *PLoS One* 2013;8(7):e69981.
- Songserm N, Promthet S, Sithithaworn P, Pientong C, Ekalaksananan T, Chopjitt P, et al. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol* 2012;36(2):e89-94.
- Peng NF, Li LQ, Qin X, Guo Y, Peng T, Xiao KY, et al. Evaluation of risk factors and clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus. *Ann Surg Oncol* 2011;18(5):1258-66.
- Liu ZY, Zhou YM, Shi LH, Yin ZF. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with hepatolithiasis: a case-control study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10(6):626-31.
- Plentz RR, Malek NP. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(2):245-52.
- Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013 Feb;58(2):329-34.
- Suarez-Munoz MA, Fernandez-Aguilar JL, Sanchez-Perez B, Perez-Daga JA, Garcia-Albiach B, Pulido-Roa Y, et al. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2013;5(7):132-8.
- Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005;128(3):620-6.
- Cai WK, Sima H, Chen BD, Yang GS. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2011;17(2):249-53.
- Mikaeili J, Khatibian M, Movahhedi Z, GORBANI BH, Malekzadeh R. Assessment of Survival Rate. Among Patients with Cholangiocarcinoma in Shariati Hospital of Tehran, 1996-2003. 2005.
- Petrick JL, Yang B, Altekruze SF, Van Dyke AL, Koshiol J, Graubard BI, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS One* 2017;12(10):e0186643.
- Manwong M, Songserm N, Promthet S, Matsuo K. Risk factors for cholangiocarcinoma in the lower part of Northeast Thailand: a hospital-based case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(10):5953-6. 53-6.
- Charbel H, Al-Kawas FH. Cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, and diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(2):182-7.
- Alvaro D, Crocetti E, Ferretti S, Bragazzi MC, Capocaccia R; AISF Cholangiocarcinoma committee. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma in Italy. *Dig Liver Dis* 2010;42(7):490-5.
- Bragazzi MC, Cardinale V, Carpino G, Veneri R, Semeraro R, Gentile R, et al. Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors. *Translational Gastrointestinal Cancer* 2011;1(1):21-32.
- Choi J, Ghoo HM, Peeraphatdit T, Baichoo E, Addissie BD, Harmsen WS, et al. Aspirin use and the risk of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2016;64(3):785-96.
- Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012;57(1):69-76.
- Zhou Y, Zhao Y, Li B, Huang J, Wu L, Xu D, et al. Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12:289.
- Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1221-8.
- Kamsa-ard S, Kamsa-ard S, Luvira V, Suwanrungruang K, Vatanasapt P, Wiangnon S. Risk Factors for Cholangiocarcinoma in Thailand: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(3):605-14.
- Steele JA, Richter CH, Echaubard P, Saenna P, Stout V, Sithithaworn P, et al. Thinking beyond Opisthorchis viverrini for risk of cholangiocarcinoma in the lower Mekong region: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 2018;7(1):44.
- Li J, Han T, Xu L, Luan X. Diabetes mellitus and the risk of cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis. *Prz Gastroenterol* 2015;10(2):108-17.
- Ren HB, Yu T, Liu C, Li YQ. Diabetes mellitus and increased risk of biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22(6):837-47.
- Li M, Li J, Li P, Li H, Su T, Zhu R, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(10):1561-8.
- Parsi MA. Obesity and cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19(4):457-62.
- Li JS, Han TJ, Jing N, Li L, Zhang XH, Ma FZ, et al. Obesity and the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35(7):6831-8.

## Evaluation of common risk factors for cholangiocarcinoma in patients referred to Firoozgar Hospital, Tehran, Iran: a cross-sectional study

Amirhosein Faraji M.D.  
Mehdi Nikkhah M.D.  
Masoume Pouladi M.D.\*  
Farhad Zamani M.D.  
Seyed Vahid Mahmudi M.D.  
Khatereh Yaghubzadeh Getabi M.D.

Gastroenterology and Liver  
Medicine Research Center,  
Firoozgar Hospital, Iran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Gastroenterology  
and Liver Medicine Research Center,  
Firoozgar Hospital, Iran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-82141000  
E-mail:  
masoumepouladi1992@yahoo.com

### Abstract

Received: 11 Jun. 2021 Revised: 18 Jun. 2021 Accepted: 15 Oct. 2021 Available online: 23 Oct. 2021

**Background:** Cholangiocarcinoma is a cancer of the bile duct epithelium that originates from the bile ducts inside or outside the liver. Although this tumor is not common, its mortality rate is high. This tumor accounts for about 3% of all gastrointestinal malignancies. Many patients are being detected when the disease has spread. Evaluating risk factors affecting the incidence of cholangiocarcinoma is very important to avoid exposure to them. Therefore, this study was performed to evaluate the risk factors for cholangiocarcinoma in a population in Iran.

**Methods:** This was a descriptive cross-sectional study. It was performed on 276 patients with cholangiocarcinoma who had been referred to Firoozgar Hospital affiliated with the Iran University of Medical Sciences in Tehran from March 2020 to February 2021. Demographic information, family and personal history, social history (tobacco or drug use) and blood group of patients were extracted from their files. SPSS version 16 was used for data analysis. A P-value below 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** The mean±SD age of patients was 65.97±13.07 years, of whom 65.6% were male and 34.4% were females. The most common site of cholangiocarcinoma was the distal part of the bile ducts and the most common blood group was O+. The main manifestations were jaundice and pruritus. Among the risk factors, the most common ones were smoking, high blood pressure, history of gallstones, opium use, history of cancer of other systems in the family, history of cholecystectomy and diabetes mellitus. While, the lowest prevalence of risk factors was related to heroin use, IBD, Gallbladder polyps, pancreatitis and alcohol consumption. None of the patients in our study had a history of viral hepatitis or PSC.

**Conclusion:** This was a cross-sectional study and only in the group of cholangiocarcinoma patients, therefore, larger prospective studies are recommended to examine underlying mechanisms of malignant transformation in the biliary tree.

**Keywords:** cholangiocarcinoma, hypertension, risk factors, smoking.