

ΙΑΤΡΙΚΗ.— 'Ο πρωτογενής καρκίνος τοῦ ἥπατος ἐν Ἑλλάδι, ὑπὸ Γ. Μερικά, Δ. Τριχοπούλου καὶ Στ. Χατζηγιάννη\*.

'Ο πρωτογενής καρκίνος τοῦ ἥπατος (primary liver cancer) ἀποτελεῖ, ὡς γνωστὸν σημαντικὸν ἐπιδημιολογικὸν πρόβλημα διὰ πολλὰς χώρας τῆς Ἀφρικῆς καὶ τῆς Ἀσίας [1, 2]. Ἀντιθέτως εἰς τὴν Ἀμερικὴν καὶ τὴν Εὐρώπην ἡ πρακτικῶς 100% θανατηφόρος αὐτὴ νεοπλασία φαίνεται ὅτι εἶναι ἐξαιρετικῶς σπανία [4]. Εἰς τὴν Ἑλλάδα τὸ πρόβλημα τοῦ πρωτογενοῦς καρκίνου τοῦ ἥπατος (Π.Κ.Η.) δὲν εἶχε μέχρι σήμερον μελετηθῆ ἔπαρκῶς, ὑπῆρχον ὅμως σοβαρὰ ἐνδείξεις [3, 4] ὅτι τοῦτο δὲν ἦτο δυστυχῶς τόσο περιορισμένον ὅσον εἰς τὸν λοιπὸν Εὐρωπαϊκὸν χῶρον.

Κατὰ τὴν τρέχουσαν δεκαετίαν δύο ἐρευνητικαὶ οἰκότητες τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν, ἡ τῆς Β' Παθολογικῆς Κλινικῆς καὶ ἡ τῆς Ἐπιδημιολογίας καὶ Ὑγιεινῆς, ἀπασχολήθησαν συστηματικῶς εἰς τὴν μελέτην τοῦ παρ' ἡμῖν προβλήματος Π.Κ.Η. Σημειοῦται ἐν προκειμένῳ ὅτι ἐν Ἑλλάδι ὁ Π.Κ.Η. εἰς τὴν μεγίστην ἀναλογίαν τῶν περιπτώσεων του ἀφορᾷ εἰς ἥπατοκυτταρικὰ καρκινώματα, τὰ  $\frac{3}{4}$  τῶν ὁποίων ἀναπτύσσονται ἐπὶ ἐδάφους κίρρωσεως.

Σκοπὸς τῆς παρούσης ἀνακοινώσεως εἶναι ἡ ἔκθεσις εἰς τὴν Ἀκαδημίαν Ἀθηνῶν τῶν κυριωτέρων εὐρημάτων τῶν δύο ἐρευνητικῶν ομάδων ἐπὶ τοῦ προβλήματος τοῦ Π.Κ.Η. ἐν Ἑλλάδι. Τὰ δεδομένα ταῦτα δύνανται νὰ καταταγοῦν εἰς 3 κατηγορίας :

#### 1. ΣΥΧΝΟΤΗΣ Π.Κ.Η. ΕΝ ΕΛΛΑΔΙ

'Η συχνότης τοῦ Π.Κ.Η. ἐν Ἑλλάδι δὲν εἶναι γνωστή. Δεδομένης ὅμως τῆς μεγάλης του κακοηθείας τὰ ἐπὶ θνησιμότητος ἐκ Π.Κ.Η. στοιχεῖα δύνανται νὰ θεωρηθοῦν ὡς πρακτικῶς ἰσοδύναμα πρὸς τὴν συχνότητά του. Ἐκ τῆς ἀναλύσεως τῶν πιστοποιητικῶν θανάτου, τὰ ὁποῖα συνεπληρώθησαν ὑπὸ τοῦ Ὑπουργείου Κοινωνικῶν Ὑπηρεσιῶν κατὰ τὰ ἔτη 1971 - 73 καὶ τῶν στοιχείων ἀπογραφῆς τοῦ ἔτους 1971 ὑπελογίσθη ὑπὸ τῆς ομάδος τῆς Ἐδρας τῆς Ἐπιδημιολογίας καὶ Ὑγιεινῆς ἡ ἔτησία θνησιμότης ἐκ Π.Κ.Η. εἰς τὸ σύνολον τῆς Ἑλλάδος ὡς καὶ κατὰ γεωγραφικὰ διαμερίσματα τῆς χώρας [5, 6]. Ἡ θνησιμότης ὑπελογίσθη ἐπίσης κεχωρισμένως διὰ τὸν ἀγροτικὸν καὶ τὸν ἀστικὸν πληθυσμὸν (πίναξ 1).

\* G. MERIKAS - D. TRICHOPOULOS - ST. HADZIYANNIS, Primary cancer of the liver in Greece.

## Π Ι Ν Α Κ Ε 1

Θνησιμότης ‰/‰‰‰ ἐκ πρωτογενούς καρκίνου τοῦ ἥπατος.

Γεωγραφικὴ περιοχὴ	Τύπος πληθυσμοῦ	
	Ἄγροτικός	Ἀστικός
Κεντρικὴ Ἑλλάς . . . . .	19.12	28.26
Πελοπόννησος . . . . .	15.64	23.67
Νῆσοι Ἰονίου . . . . .	17.15	27.80
Ἡπειρος . . . . .	20.20	26.23
Θεσσαλία . . . . .	22.98	34.89
Μακεδονία . . . . .	23.51	29.66
Θράκη . . . . .	23.96	25.31
Νῆσοι Αἰγαίου . . . . .	12.05	30.15
Κρήτη . . . . .	13.25	21.47
Σύνολον . . . . .	18.81	28.30

Ἐκ τῆς μελέτης ταύτης ἐδείχθη ὅτι ἡ ἐν Ἑλλάδι θνησιμότης (23, 12/100.000 ἦτο ἐντυπωσιακῶς ὑψηλὴ καὶ δὴ πολλαπλασία τῆς τῶν περισσοτέρων Εὐρωπαϊκῶν χωρῶν. Ἐπίσης ἐδείχθησαν σημαντικαὶ διαφοραὶ θνησιμότητος ἀπὸ διαμερίσματος εἰς διαμέρισμα τῆς χώρας ὡς καὶ μεταξὺ ἀγροτικοῦ καὶ ἀστικοῦ πληθυσμοῦ. Παρ' ὅλον ὅτι ἡ ἀξιοπιστία τῶν στοιχείων τούτων, ἐλλείπει ἱκανοῦ ἀριθμοῦ νεκροτομῶν, δὲν εἶναι ἀπόλυτος, ἡ σημασία τῶν εὐρημάτων κατ' οὐδένα τρόπον δύναται νὰ ἀμφισβητηθῇ ὑπὸ τὴν συγκριτικὴν τουλάχιστον ἀξίαν των. Τὸ μειονέκτημα τοῦ περιορισμένου ἀριθμοῦ νεκροτομῶν ἀφορᾷ ἄλλωστε εἰς τὸ σύνολον σχεδὸν τῶν ἀνὰ τὸν κόσμον ἐπιδημιολογικῶν μελετῶν ἐπὶ τῆς συχνότητος τοῦ Π.Κ.Η. Παρὰ ταῦτα αἱ νεκροτομικαὶ μελέται εἶναι ἀπολύτως ἀπαραίτητοι· ἐπιβάλλονται δὲ καὶ δι' ἕναν ἐπὶ πλέον λόγον. Ὁ Π.Κ.Η. ἀναπτύσσεται παρ' ἡμῶν εἰς τὴν πλειονότητα τῶν περιπτώσεων του ἐπὶ προϋπαρχούσης κίρρωσεως [3, 7] τοῦ ἥπατος ἢ ὁποία, δεσπόζουσα συνήθως τῆς κλινικῆς εἰκόνας, ἀποτελεῖ διὰ τὸν κλινικὸν ἰατρὸν ἐπαρκῆ αἰτίαν θανάτου. Ἡ συστηματικὴ ὁμως νεκροτομικὴ μελέτη τῶν ἐκ κίρρωσεως θνησκόντων καὶ ἡ εὐρεῖα ἐφαρμογῆ τῆς νεωτέρας διαγνωστικῆς διὰ τὸν Π.Κ.Η. δοκιμασίας τῆς α<sub>1</sub>-ἐμβρυϊκῆς πρωτεΐνης ἀποδεικνύουν [8, 9] σήμερον ὅτι εἰς μεγάλον ποσοστὸν κίρρωτικῶν ἀσθενῶν ἡ νόσος ἐπιπλέκεται ὑπὸ Π.Κ.Η. Τοῦτο δεικνύεται εἰς τὸν πίνακα 2 ἐκ τοῦ ὁποίου προ-

## Π Ι Ν Α Κ Ε 2

Δ ι ά γ ν ω σ ι ς	Ἀριθμὸς ἀσθενῶν
Κίρρωσις ἥπατος . . . . .	345
Κίρρωσις μετὸ πρωτογενοῦς καρκίνου .	154
Σύνολον . . . . .	499

κύπτει ὅτι ἐπὶ 154 ἐκ 499 κίρρωτικῶν ἀσθενῶν νοσηλευθέντων ὑφ' ἡμῶν ὑπέκειτο Π.Κ.Η. κατὰ κανόνα κλινικῶς ἀφανής.

Ἀνάλογος ἐμπειρία ἀναφέρεται προσφάτως καὶ εἰς ἄλλας Μεσογειακὰς χώρας καὶ δὴ τὴν Ἰταλίαν καὶ Ἰσπανίαν [10], εἰς τὰς ὁποίας ὅπως καὶ ἐν Ἑλλάδι, ἡ νεκροτομὴ τῶν ἐκ κίρρωσεως θνησκόντων ἀπετέλει τὴν ἐξαιρέσιν μᾶλλον παρὰ τὸν κανόνα.

Αἱ κατὰ γεωγραφικὰ διαμερίσματα τῆς Ἑλλάδος διαφοραὶ εἰς τὴν θνησιμότητα ἐκ Π.Κ.Η. εἶναι λίαν σημαντικαὶ (ἀπὸ 12.05 εἰς τὰς νήσους τοῦ Αἰγαίου ἕως 34.89 εἰς τὴν Θεσσαλίαν) ἐναρμονίζονται δὲ πρὸς τὰ εὐρήματα ἀνεξαρτήτου ἐπιδημιολογικῆς μελέτης τῆς Β' Παθολογικῆς Κλινικῆς [11]. Εἰς ταύτην ἐδείχθη ὅτι ἡ συχνότης τοῦ Π.Κ.Η. εἶναι συγκριτικῶς διάφορος εἰς τὰ γεωγραφικὰ διαμερίσματα τῆς Ἑλλάδος παρακολουθεῖ δὲ τὰς εἰς τὸν πίνακα 1 δειχθείσας διαφορὰς καὶ δὴ κατὰ τρόπον παράλληλον.

Βάσει τῶν στοιχείων τούτων καὶ τῆς περαιτέρω διαπιστώσεως ἀναλόγων διαφορῶν εἰς μονίμους κατοίκους τῶν Ἀθηνῶν, καταγομένους ἐκ διαφόρων περιοχῶν τῆς Ἑλλάδος [11] συνάγεται μετὰ ἀρκετῆς ἀσφαλείας ὅτι πράγματι ὁ Π.Κ.Η. ἐμφανίζει ἐν Ἑλλάδι συχνότητα γενικῶς μὲν ὑψηλὴν σημαντικῶς ὅμως διαφέρουσαν ἀπὸ γεωγραφικοῦ διαμερίσματος εἰς διαμέρισμα τῆς χώρας [12].

## 2. ΣΧΕΣΙΣ Π.Κ.Η. ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΟΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΟΣ Β (HBV)

Ἡ αἰτιολογία τοῦ Π.Κ.Η. δὲν εἶναι γνωστή. Κατὰ καιροὺς ἔχουν ἐνοχοποιηθῆ διάφοροι παράγοντες, οἱ σπουδαιότεροι τῶν ὁποίων ὑπῆρξαν ἡ ἀφλατοξίνη, προῖον τοῦ μύκητος *aspergillus flavus*, ἀπὸ δὲ τοῦ 1970 καὶ ἐντεῦθεν ἡ χρονία λοίμωξις διὰ τοῦ ἰοῦ ἥπατίτιδος Β. Ἡ ἐρευνητικὴ ὁμάς τῆς Ἐδρας τῆς Ἐπιδημιολογίας καὶ Ὑγιεινῆς συνέλεξε δεδομένα ἐπὶ τῆς δι' ἀφλατοξίνης ρυπάν-



σεως διαφόρων γεωργικῶν προϊόντων [13]. Ἐκ τούτων σαφῶς προκύπτει ὅτι παρ' ἡμῖν, ἐν ἀντιθέσει πρὸς ὠρισμένας Ἀφρικανικὰς χώρας, ἡ ἀφλατοξίνη δὲν φαίνεται νὰ ἀποτελῇ ὑποψήφιον αἰτιολογικὸν παράγοντα Π.Κ.Η. Ἀντιθέτως ἡ μελέτη τῆς σχέσεως πρὸς τὸν HBV ὑπῆρξεν λίαν ἀποκαλυπτική. Ἡ ὁμάς τῆς Β' Παθολογικῆς Κλινικῆς εἰς πρόδρομον ἀνακοίνωσίν της τῷ 1969 [14] ὑπῆρξεν ἡ πρώτη διεθνῶς, ἡ ὁποία διεπίστωσεν ὑψηλὸν ἐπιπολασμόν χρονίας λοιμώξεως διὰ τοῦ HBV ἐπὶ Π.Κ.Η. Τοῦτο κατέστη δυνατὸν διὰ τῆς μελέτης τοῦ ὑπὸ τοῦ B. S. Blumberg [15] ἀνακαλυφθέντος Αὐστραλιανοῦ ἀντιγόνου, σήμερον γνωστοῦ ὡς ἀντιγόνου ἐπιφανείας τοῦ HBV (HBsAg), συστατικοῦ τοιῦτέστιν αὐτοῦ τούτου τοῦ ἰοῦ. Διὰ τῆς χρησιμοποίησεως εὐαισθητῶν μεθόδων ἀνιχνεύσεως τοῦ HBsAg ὡς καὶ τῶν παραπλησίας διαγνωστικῆς σημασίας ἀντι - HBe ἀντισωμάτων διεπιστώθη ὅτι εἰς τὰ 48.7 - 63.4 % τῶν περιπτώσεων Π.Κ.Η. ἐν Ἑλλάδι, ὑπόκειται χρονία λοίμωξις διὰ τοῦ HBV [8, 11, 12, 16]. Ἡ ἀναλογία ἐξικνεῖται εἰς ἔτι ὑψηλότερα ἐπίπεδα καὶ δὴ εἰς 67 - 76 % ἐὰν εἰς τοὺς ὑπολογισμοὺς περιληφθοῦν μόνον οἱ ἐπὶ κίρρωσεως ἀναπτυσσόμενοι Π.Κ.Η. [8, 11, 16].

Ἡ περαιτέρω εὐρυτέρα ἀνὰ τὸν Ἑλληνικὸν χῶρον ἡμετέρα ἔρευνα [6, 11, 12, 16, 17] ἐπὶ τῆς σχέσεως HBV καὶ Π.Κ.Η. ἀπεκάλυψε τὰ κάτωθι ἐπιπλέον στοιχεῖα :

(1) Αἱ διαφοραὶ εἰς τὴν συχνότητα τοῦ Π.Κ.Η. ἀπὸ διαμερίσματος εἰς διαμέρισμα τῆς χώρας ὁμοσχετίζονται πρὸς τὰς ἐπικρατούσας διαφορὰς εἰς τὴν συχνότητα φορέων HBV. Ἡ συσχέτισις δὲ αὕτη ἀφορᾷ κατ' ἐξοχὴν εἰς τὸν Π.Κ.Η. μετὰ θετικοῦ HBsAg [12, 17].

(2) Χρονία λοίμωξις διὰ τοῦ HBV συνεπάγεται ὑψηλὸν κίνδυνον ἀναπτύξεως Π.Κ.Η. (σχετικὸς κίνδυνος 11.3  $p < 10^{-9}$ ) καὶ

(3) Ὁ ἐπὶ κίρρωσεως κίνδυνος ἀναπτύξεως Π.Κ.Η., ὁ ὁποῖος εἶναι ἤδη λίαν ὑψηλὸς καθίσταται 2.5-4 φορὰς ὑψηλότερος, ἐὰν ἡ κίρρωσις ὀφείλεται εἰς τὸν HBV ἐν σχέσει πρὸς ἄλλους αἰτιολογικοὺς παράγοντας [8].

Αἱ ἄνω παρατηρήσεις ὑποδεικνύουν ὅτι ἡ συσχέτισις HBV καὶ Π.Κ.Η. εἶναι πιθανῶς αἰτιολογικὴ καὶ ὀδηγοῦν εἰς σειρὰς ἐρωτημάτων :

(1) Ἡ ἐπὶ κίρρωσεως ἐξ HBV ἀνάπτυξις Π.Κ.Η. ὀφείλεται εἰς ὀγκογόνον δρᾶσιν τοῦ HBV ἢ ἀπλῶς πρόκειται περὶ ἐξαλλαγῆς τῶν κυττάρων τῶν ἀναγεννητικῶν ὀξίων τοῦ ἥπατος ;

(2) Ἐὰν ἡ ἀνάπτυξις Π.Κ.Η. δημιουργηθῆται ἐξ ὀγκογόνου δρᾶσεως αὐτοῦ τούτου τοῦ HBV, τότε ποῖοι οἱ ἄλλοι παράγοντες (προδιαθεσικοί, συμβάλλοντες ἢ ἐκλυτικοί) οἱ ἐπίσης ἀπαραίτητοι διὰ τὴν ὀγκογένεσιν ; Διότι εἶναι σαφὲς ὅτι

μικρά μόνον αναλογία εκ των πασχόντων εκ λοιμώξεως δια HBV θά αναπτύξη τελικώς Π.Κ.Η.

(3) Ἐὰν ἡ ἀνάπτυξις Π.Κ.Η. ἐπὶ κηρώσεως ἐξ HBV δὲν ὀφείλεται εἰς ὀγκογόνον δρᾶσιν τοῦ Ιοῦ, τότε ποῖοι οἱ λόγοι τῆς συχνοτέρας παρ' ἡμῖν μεταπτώσεως τῆς μορφῆς ταύτης κηρώσεως εἰς Π.Κ.Η. ἐν συγκρίσει πρὸς τὴν μὴ σχετιζομένην πρὸς HBV κίρρωσιν ;

Τὰ ἐρωτήματα ταῦτα παραμένουν μέχρι σήμερον ἀνευ ἀπαντήσεως. Ὁρισμένα ἐν τούτοις δεδομένα, τὰ ὁποῖα προέκυψαν ἐξ ἡμετέρων ἐρευνῶν ἐπὶ τῆς σχέσεως HBV καὶ Π.Κ.Η. ἀποτελοῦν χρησίμους ἐνδεχομένως πληροφορίας ἐπὶ τῆς αἰτιοπαθογενείας τοῦ Π.Κ.Η. Ταῦτα δύνανται νὰ συνοψισθοῦν ὡς κάτωθι :

1. Ὁ HBV παραμένει χρονίως εἰς τὰ ἥπατικά κύτταρα καὶ πολλαπλασιάζεται συνεχῶς εἰς ταῦτα, ὡς τοῦτο δεικνύεται ἐκ τῆς ἀνιχνεύσεως τοῦ HBsAg εἰς τὸ πρωτόπλασμα καὶ τοῦ HbcAg εἰς τοὺς πυρῆνας τῶν ἥπατοκυττάρων. Τοῦτο ἀνεκαλύφθη τὸ πρῶτον ὑπὸ τῆς ἡμετέρας ομάδος καὶ ἀνεγνωρίσθη διεθνῶς [18]. Τὰ ἀντιγόνα ὅμως ταῦτα δὲν ἀνευρίσκονται εἰς τὰ νεοπλασματικά κύτταρα [19]. Ἡ παρατήρησις αὕτη ὑποδεικνύει ὅτι ὁ νεοπλασματικὸς ἴστος ἀποτελεῖται ἐκ κυτταρικοῦ πληθυσμοῦ μὴ ἐπιτρέποντος τὸν πολλαπλασιασμόν τοῦ HBV (non permissive cells) καὶ εἶναι συμβατὴ πρὸς ὀγκογένεσιν ἐκ DNA Ιοῦ συμφώνως πρὸς τὰ πειραματικά πρότυπα ὀγκογένεσεως. Ἡ ἀνάπτυξις ἑνὸς νέου πληθυσμοῦ ἥπατοκυττάρων ἀνθεκτικοῦ εἰς τὴν ἐπίδρασιν βλαπτικοῦ τινος παράγοντος, ὅστις βαθμηδὸν μεταπίπτει εἰς κακοῦ ἥπατος νεοπλασματικὸν πληθυσμὸν ὑποστηρίζεται ὑπὸ τοῦ Farber [20] εἰς τὴν θεωρίαν του περὶ χημικῆς καρκινογένεσεως. Ἐὰν τοῦτο συμβαίνει προκειμένου καὶ περὶ τοῦ HBV, τότε τὰ μὴ ἐπιτρέποντα τὸν πολλαπλασιασμόν τοῦ Ιοῦ ἥπατοκύτταρα ἐνδεχομένως νὰ ἀποτελοῦν ἴδιον πληθυσμὸν μετὰ διαφορῶν εἰς τοὺς ἱστοχημικοὺς καὶ βιοχημικοὺς τῶν χαρακτῆρας πολὺ πρὸ τῆς ἀναπτύξεως τοῦ Π.Κ.Η., ὁ δὲ τελικὸς πληθυσμὸς τῶν νεοπλασματικῶν κυττάρων πιθανὸν νὰ συνθέτῃ νέα ἀντιγόνα διάφορα τῶν HBsAg καὶ HbcAg. Τοῦτο ἀποτελεῖ θέμα ἐρευνῆς ἐν ἐξελίξει εἰς τὴν Β' Παθολογικὴν Κλινικὴν τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν.

2. Ἐπὶ κηρώσεως διεπιστώθησαν ὄρισμένοι παράγοντες κινδύνου (risk factors) διὰ τὴν ἀνάπτυξιν Π.Κ.Η. Οὗτοι εἶναι ἡ παρουσία τοῦ HBsAg, ἡ μεγάλη ποσότης HbcAg ἐν τῷ ἥπατι, ἐνδεχομένως ἡ ὀρομετατροπὴ ἐξ HBeAg εἰς ἀντι-HBe, τὸ ἄρρεν φύλον, ἡ μεγάλη ἡλικία καὶ κατ' ἐπέκτασιν ἡ μεγάλη διάρκεια τῆς νόσου. Τέλος ὑποκλινικαὶ μορφαὶ καλῶς ἀντιρροπομένης κηρώσεως εὑρέθησαν ὅτι ἀποτελοῦν τὸν συνηθέστερον τύπον χρονίας ἥπατοπαθείας, ὁ ὁποῖος ἐπιπλέκεται ὑπὸ Π.Κ.Η.

## 3. ΔΥΝΑΤΟΤΗΣ «ΠΡΩΤΟΜΟΤΕΡΑΣ» ΔΙΑΓΝΩΣΕΩΣ Π.Κ.Η.

Ἡ ἐφαρμογὴ τῆς δοκιμασίας ἀνιχνεύσεως α<sub>1</sub>-ἐμβρυσικῆς πρωτεΐνης (α<sub>1</sub>ε.π.), οὐσίας συνθετομένης ὑπὸ τῶν νεοπλασματικῶν κυττάρων ἐπὶ ὑψηλοῦ ποσοστοῦ Π.Κ.Η. ἐπέτρεψεν ἀφ' ἑνὸς μὲν τὴν συχνοτέραν ἀφ' ἑτέρου δὲ τὴν σχετικῶς πρωιμοτέραν διάγνωσιν τοῦ Π.Κ.Η. [21, 22]. Οὕτω εἰς τὴν Β' Παθολογικὴν Κλινικὴν τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν διαγιγνώσκονται ἑτησίως 50-70 περιπτώσεις Π.Κ.Η., αἱ πλεῖσται τῶν ὁποίων πρὸ τῆς ἐκδηλώσεως συμπτωμάτων ἐνδεικτικῶν τῆς ὑποκειμένης νεοπλασίας. Τοῦτο κατέστη δυνατὸν διὰ τοῦ συστηματικοῦ ἐλέγχου δι' α<sub>1</sub>ε.π. πάσης περιπτώσεως χρονίας ἥπατοπαθείας καὶ ἥπατικῆς διογκώσεως ἐν γένει. Ἀσθενεῖς μετὰ χρονίας ἥπατίτιδος καὶ κίρρωσεως ἐπιπλεγομένης ὑπὸ Π.Κ.Η. εὐρέθησαν ὅτι ἀναπτύσσουν θετικὴν τὴν δοκιμασίαν α<sub>1</sub>ε.π. διὰ τῆς μεθόδου τῆς ἀντιθέτου ἠλεκτροφορῆσεως 1-30 μῆνας (μ. ὄρος: 8.6 μῆνες) πρὸ τῆς κλινικῆς ἐκδηλώσεως τῆς νόσου [22]. Ὁ ἔλεγχος διὰ α<sub>1</sub>ε.π. δι' εὐαίσθητοτέρων μεθόδων ἀνιχνεύσεώς της, ὡς ἡ ραδιοανοσομετρικὴ, ἐπιτρέπει τὴν πιθανολόγησιν ἀναπτύξεως Π.Κ.Η. ἔτι πρωιμότερον καὶ δὴ ἀπὸ 3 μέχρι 48 μηνῶν (μ. ὄρος = 14 μῆνες) [21]. Τὰ δεδομένα ταῦτα ἀσφαλῶς ἐνδιαφέρουν ἀπὸ πλευρᾶς φυσικῆς πορείας τοῦ Π.Κ.Η. καὶ δημιουργοῦν προοπτικὰς ὑπὸ ἔποψιν θεραπευτικῆν.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO, IARC, Cancer Incidence in Five Continents vol. III (ed. J. Waterhouse, C. Muir, P. Correa and J. Powell) Lyon, IARC. Sc. Pub. 1976.
2. R. P é n e and M. E. Boisson, Cirrhoses et cancers primitifs du foie aux zones tropicales In: Les Cancers Primitifs du Foie 40<sup>eme</sup> Congrès Français de Médecine Dakar. Paris: Masson et Cie. 1976.
3. Δ. Α. Παπαηλίας, Συμβολή εἰς τὴν μελέτην τοῦ πρωτοπαθοῦς καρκίνου τοῦ ἥπατος. Διατριβὴ ἐπὶ διδακτορίᾳ. Ἀθῆναι, 1940.
4. A. Symeonidis, Primary cancer of the liver in Greece. Path. Microbiol. 27, 931. 1964.
5. D. Trichopoulos - M. Violaki - L. Sparros and E. Xirouchaki, Epidemiology of hepatitis B and primary hepatic carcinoma. Lancet, 2, 1038. 1975.
6. D. Trichopoulos - G. Papaevangelou - M. Violaki - Ch. Vissoulis - L. Sparros and O. Manoussos, Geographical correlation between mortality from primary hepatic carcinoma and prevalence of hepatitis B surface antigen in Greece. Br. J. Cancer, 34, 83. 1976.



7. St. Hadziyannis - G. Merikas and A. Afroudakis, Hepatitis associated antigen in chronic liver diseases. *Lancet* 2, 100. 1970.
8. St. Hadziyannis and G. Merikas, Australia antigen in primary liver-cell carcinoma and cirrhosis. *Digestion* B, 443. 1973.
9. Γ. Μερίκας και Στ. Χατζηγιάννης, Δεδομένα επί της ηπατίτιδος Β ἐν Ἑλλάδι. (Τόμος εἰς μνήμην καθηγητοῦ Βαλιῆ). 1978.
10. F. J. Martinez Tello, Liver tumors in Spain. 25<sup>th</sup> Falk Symposium in «Primary liver Tumors». Titisee, 3-5 October, MTP Publ. London, in press.
11. Ε. Μάνεσης - Στ. Χατζηγιάννης - Γ. Καρβουντζῆς και Γ. Μερίκας, Ἐπιδημιολογικὲς παρατηρήσεις στὸν πρωτοπαθῆ καρκίνο τοῦ ἥπατος στὴν Ἑλλάδα. 4<sup>ον</sup> Πανελλ. Συνέδρ. Γαστρεντερολ. Ἀθῆναι 1976, σελ. 62 καὶ Πρακτικὰ Συνεδρίου (ὑπὸ ἐκτύπωσιν).
12. St. Hadziyannis and D. Trichopoulos, Hepatocellular Carcinoma in Greece and its relationship to the hepatitis - B Virus. 25<sup>th</sup> Falk Symposium, Titisee, 3-5 Oct. 1977. MTP Publ. In press.
13. Ε. Θ. Ζαβιτσάνος, Ὁ πρωτοπαθῆς καρκίνος τοῦ ἥπατος ἐν Ἑλλάδι (Ἐπιδημιολογικοὶ χαρακτηρισμοί. Ἐνδείξεις διὰ τὴν αἰτιολογίαν). Διατριβὴ ἐπὶ διδακτορίᾳ. Ἀθῆναι, 1977.
14. Στ. Χατζηγιάννης - Γ. Μερίκας - Α. Ἀφρουδάκης καὶ Σ. Πανέτσος, Αὐστραλιανὸν ἀντιγόνον ἥπατίτιδος. Α' Πανελλ. Συνέδρ. Γαστρεντερολογίας. Ἀθῆναι 9/11/69. Πρακτικὰ Συνεδρίου, σελ. 343-347. 1964.
15. Γ. Μερίκας, Νεώτερα δεδομένα ἐπὶ τῆς ἰογενοῦς ἥπατίτιδος ὑπὸ τὸ φῶς τοῦ ἀντιγόνου της. Ἱατρ. Ἐπιθ. Ἐν. Δυνάμεων 6, 885. 1972.
16. D. Trichopoulos et al. (in press), Association of hepatitis B virus infection with hepatocellular carcinoma and metastatic liver cancer in a Caucasian population.
17. E. Manassis - S. Hadziyannis - G. Karvountzis - A. Moussoiros and G. Merikas, HBsAg positive and negative hepatocellular carcinoma in Greece. *Archives Hell. Med. Soc. suppl.* vol. 3, p. 4. 1977.
18. St. Hadziyannis - Ch. Vissoulis - A. Moussoiros and A. Afroudakis, Cytoplasmic localization of Australia antigen in the liver. *Lancet*, 1, 976. 1972
19. St. Hadziyannis - A. Giustozi - A. Moussoiros and G. Merikas, Hepatitis B core and surface antigens in the liver in primary liver-cell carcinoma. In *Diseases of the liver and Biliary Tract*. Ed. C. Leevy, S. Karger, Basel pp. 174-178. 1976.

20. E. Farber, The sequential analysis of liver carcinogenesis. 25<sup>th</sup> Falk Symposium. Titisee 3-5 Oct. 1977. M.T.P. Publ. in press.
21. St. Hadziyannis - G. Karvountzis - E. Manassis - A. Giustozzi and G. Merikas, Diagnostic significance of serial  $\alpha_1$ -fetoprotein determinations by radioimmunoassay in cirrhosis. Digestion, 12, 267. 1975.
22. St. Hadziyannis - G. Merikas - G. Karvountzis - E. Manassis and V. Tsiapou, (to be published). Earlier diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease by serial testing for serum  $\alpha_1$ -fetoprotein. 25<sup>th</sup> Falk Symposium on Primary Liver Tumors. Titisee, Germany, 3-5 Oct. 1977.

## S U M M A R Y

We report the results of various studies (Epidemiological, serological and histochemical) on primary Carcinoma of the liver in Greece.

We point out the high frequency of the disease in Greece its relationships to the Hepatitis B virus and the usefulness of the  $\alpha$ -fetoprotein determination for early diagnosis.



Λαβὼν τὸν λόγον ὁ Ἀκαδημαϊκὸς κ. **Νικ. Κ. Λοῦρος** εἶπε τὰ ἑξῆς :

Ἡ δυσκολία πὺν συναντᾶ κάθε βιολογικὴ ἔρευνα ἔγκειται στὴν ἀνεύρεση τῆς πηγῆς τοῦ φαινομένου. Ὁ κ. Μερίκας στὴν ἐνδιαφέρουσα ἀνακοίνωσή του βρῆκε ὅτι ἡ ἐμφάνιση ὀρισμένων οὐσιῶν στὸ αἷμα προηγεῖται πρὶν ἀπὸ τὴν παρουσία τοῦ σχετικὰ συχνοῦ στὸν τόπο μας ἀλλὰ γενικότερα σπάνια πρωτοπαθοῦς καρκίνου τοῦ ἥπατος. Καὶ φυσικὰ ἀποδίδει αἰτιολογικὴ σημασία σ' αὐτὲς τὶς οὐσίες. Τὸ εὔρημα θὰ ἦταν ἀποδεικτικὸ ἂν ἡ παρουσία αὐτῶν τῶν οὐσιῶν ὀδηγοῦσε ὑποχρεωτικὰ στὴν δημιουργία τοῦ πρωτοπαθοῦς καρκίνου τοῦ ἥπατος. Αὐτὸ ὅμως δὲν συμβαίνει πάντα. Ἡ παρουσία αὐτῶν τῶν οὐσιῶν ὅμως, ὅπως εἶπε ὁ κ. Μερίκας, τυχαίνει νὰ μὴν ἀκολουθηθεῖ ἀπὸ τὸν καρκίνο. Ἔτσι προκύπτουν ἀρκετὰ ἐρωτήματα καὶ πρῶτα πρῶτα γιατί δὲν ὀδηγοῦν πάντα στὴν καρκινογέννηση; Χρειάζεται δηλαδὴ παρουσία καὶ ἄλλων παραγόντων ἢ μήπως ἡ νόσος δὲν ἐκδηλώνεται ἐπειδὴ ἀντιστρατεύονται ἀμυντικοὶ παράγοντες; Ἐξ ἄλλου μήπως εἶναι οἱ οὐσίες αὐτὲς ὄχι πρωτοπαθεῖς ἀλλὰ ἀπὸτοκες τῆς καρκινογεννήσεως πὺν στὴν ἀρχὴ θὰ ἦταν λανθάνουσα; Εἶναι τόσο περίπλοκη αὐτὴ ἡ ἀπαρχὴ ὥστε πρέπει νὰ παρα-



δεχθεῖ κανείς χωρίς αποδείξεις ὅτι οἱ παράγοντες πὸν ἀναφέρει ὁ κ. Μερίκας συμπορεύονται ἢ ἀκολουθοῦν.

Αὐτὲς οἱ γενικὲς παρατηρήσεις πὸν ἀφοροῦν γενικότερα τὴ γέννηση τῆς κακοηθείας τοῦ ἕως τότε φυσιολογικοῦ κυττάρου, δὲν ἐλαττώνουν καθόλου τὸ ἐνδιαφέρον τῆς ἔρευνας τοῦ κ. Μερικά πὸν περιέχει πολλὰ λεπτομερειακὰ στοιχεῖα ἐνδεικτικὰ γιὰ τὴν αἰτιολογία τοῦ πρωτοπαθοῦς καρκίνου τοῦ ἥπατος.

Ἐπειδὴ τὸ ἀκροατήριον δὲν ἀποτελεῖται ἀπὸ γιατροὺς ἄς μοῦ ἐπιτραπῆ νὰ ἀναφέρω ἓνα παράδειγμα τῆς δυσκολίας γιὰ τὴν ἐκτίμηση βιολογοστατιστικῶν φαινομένων: ἀνάμεσα σὲ 100 καρκινοπαθεῖς τοῦ πνεύμονος οἱ 98 περίπου εἶναι καπνιστὲς. Ἀνάμεσα ὅμως σὲ 100 καπνιστὲς μόνο 2 περίπου παθαίνουν καρκίνο τοῦ πνεύμονος. Αὐτὰ τὰ διλήμματα παρακολουθοῦν μαζί μὲ πολλὰ ἄλλα τίς δυσκολίες τῆς ἀντικειμενικότητας τῆς βιολογικῆς ἱατρικῆς σκέψεως καὶ τὴν ἀξιοποίηση τῆς ἔρευνας γιὰ τὴν διάγνωση καὶ τὴν θεραπεία.